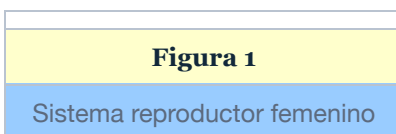


III OVARIOS

DR. DANIEL D. FEDERMAN

Fisiología

El sistema reproductor femenino puede ser visto como un sistema de cuatro niveles, que incluyen: (1) el sistema nervioso central, incluyendo el hipotálamo; (2) la hipófisis anterior; (3) los ovarios y (4) las estructuras ductales: útero y trompas de Falopio [ver figura 1].

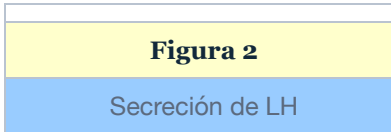


NIVELES 1 Y 2: HIPOTALAMO E HIPOFISIS

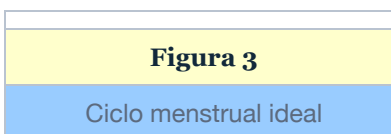
La señal que dirige la función gonadal en la mujer es un decapeptido hipotalámico, llamado hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).¹ La GnRH se secreta de manera pulsátil en el núcleo arcuato del hipotálamo por las neuronas hipofisiotrópicas, donde su secreción es controlada por la influencia opuesta de por lo menos dos catecolaminas: la dopamina actuando como inhibidor y la norepinefrina como facilitador. La GnRH es transportada a las células gonadotrópicas situadas en la porción anterior de la hipófisis a través del sistema porta hipofisiario. Después de unirse a un receptor de membrana específico, la GnRH estimula la producción de las dos gonadotropinas hipofisiarias, la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH), que son idénticas químicamente a las del hombre. En ambos sexos la secreción de FSH y LH es pulsátil.

Cada pulso de LH corresponde a un pulso previo de GnRH, por lo tanto, la toma frecuente de muestras de LH a través de un catéter intravenoso se utiliza para estudiar el comportamiento de la GnRH. En el hombre adulto los pulsos oscilan en torno a un nivel sostenido y tónico, con un ritmo diurno ligero. Sin embargo, en las mujeres existen cambios secuenciales en la amplitud y la frecuencia de los pulsos durante todo el ciclo menstrual [ver figura 2]. En la primera mitad del ciclo, o fase folicular, ocurren pulsos de baja amplitud cada 60 a 90 minutos aproximadamente, aumentando en forma súbita poco antes de la ovulación, a la mitad del ciclo. Durante la segunda parte del ciclo, o fase lútea, los pulsos son de mayor amplitud pero de mucho menor frecuencia, en ocasiones de un solo pulso al día. Los trastornos de esta secreción pulsátil, algunos tal vez secundarios al aumento en la supresión de la GnRH producida

por las endorfinas, contribuyen a las irregularidades menstruales.



Durante la infancia la secreción de gonadotropinas es mínima. Se considera que el inicio en la secreción de gonadotropinas durante la pubertad es de origen central, se encuentra controlado genéticamente y está relacionado en forma estrecha con la adquisición de un peso corporal suficiente. Al principio las gonadotropinas se secretan durante el sueño, pero más tarde las 24 horas del día; durante un periodo de tres a cuatro años se presentan incrementos progresivos en la secreción de gonadotropinas, antes de que se presente el patrón cíclico y se establezcan los periodos menstruales regulares [*ver figura 3*]. Cuando se logran establecer los ciclos regulares, la secreción de FSH inicia su incremento en los últimos días del periodo menstrual anterior; esto estimula la maduración de un grupo de folículos, uno de los cuales pronto será dominante. El aumento en la secreción de estradiol por este folículo potencia la acción local de la FSH y produce retroalimentación positiva sobre la hipófisis, contribuyendo a la elevación súbita de FSH y LH a la mitad del ciclo. Este pulso a la mitad del ciclo, crucial para la ovulación, parece requerir de esteroides ováricos, del aumento en la frecuencia de pulsos de la GnRH y quizá de otros factores. La secreción máxima de LH contribuye a la ruptura del folículo dominante (ovulación) y a la formación del cuerpo amarillo. En este momento los niveles de LH disminuyen de la misma forma súbita en que se elevaron.



La prolactina es necesaria para la lactancia. Se desconoce si tiene algún papel fisiológico en el ciclo menstrual, pero cuando la secreción de prolactina es alta se suprimen los efectos de las gonadotropinas.

NIVELES 3 Y 4: OVARIOS Y ESTRUCTURAS DUCTALES

El ovario secreta estrógenos, inhibinas, progesterona y andrógenos. El principal estrógeno es el 17 beta-estradiol (E_2) que tiene efectos estimulantes notables sobre útero, mamas, vagina y uretra distal. Los estrógenos estimulan el crecimiento de las mamas, la secreción y la nutrición de la vagina, y mantienen la integridad del epitelio de la uretra distal. En la primera mitad del ciclo menstrual los estrógenos estimulan la proliferación del endometrio e inducen la producción de receptores para estrógenos y progesterona en las células endometriales.

La progesterona es el producto primordial del cuerpo amarillo, sus niveles se elevan progresivamente

después de la ovulación, acompañados de un segundo pico de secreción de estradiol. Durante 1 a 2 años después de la menarca, solamente cerca del 10 por ciento de los ciclos son ovulatorios y en éstos la progesterona es secretada en menor cuantía y la duración de la fase lútea es más corta. Durante un periodo de 2 a 3 años posmenarca la frecuencia de ciclos ovulatorios se incrementa, la secreción de progesterona se eleva y la fase lútea alcanza una duración media de 14 días.

Los efectos combinados de los estrógenos y progesterona, además de otras muchas funciones, convierten el endometrio proliferativo de la fase folicular a un endometrio secretor de la fase lútea. Durante esta última fase, los niveles de FSH y LH están suprimidos, probablemente debido a los efectos provocados por el incremento en las cifras de estrógenos y progesterona. Al final del periodo de 2 semanas de duración del cuerpo lúteo, los valores estrogénicos y progestacionales caen, iniciando la descamación endometrial y provocando el periodo menstrual. Un nuevo ciclo se inicia inmediatamente, conforme se elevan los niveles de FSH y varios folículos maduran.

Las variaciones en la amplitud y la frecuencia del pulso de la GnRH provocan diferentes relaciones entre la FSH y la LH. En general, los pulsos no frecuentes de GnRH favorecen la síntesis de ARN mensajero (ARNm) de la cadena beta de la LH. Además, el ovario produce varias hormonas proteínicas, inhibinas y activinas, que afectan la concentración de la FSH. La concentración sérica de inhibinas aumenta hacia el final de la fase folicular de cada ciclo, y alcanza su máximo el día de la ovulación [*ver figura 3*]. Después, se producen inhibinas en el cuerpo lúteo, y el aumento en la concentración de esta hormona durante el principio de la fase lútea puede contribuir a la disminución en la concentración de FSH que ocurre durante esta fase. Por otra parte, las activinas aumentan la secreción de la FSH. Ambos compuestos parecen tener funciones endócrinas, parácrinas y quizá autócrinas, pero la función exacta de estos compuestos dentro del ciclo menstrual aún no se determina.²

Una pequeña cantidad de testosterona es secretada directamente por el ovario. La androstenediona es otro andrógeno ovárico importante. El papel principal de los andrógenos ováricos puede estar en los ovarios, pero la androstenediona secretada sirve como prohormona para la conversión periférica a testosterona o estrona. En la mujer los andrógenos ováricos contribuyen al estado anabólico. En exceso, inhiben el ciclo menstrual normal.¹

El cuarto nivel del sistema reproductor femenino es la anatomía genital: útero, trompas de Falopio, vagina e introito. Estos órganos no secretan hormonas, además de las prostaglandinas; sin embargo, son órganos blanco para los esteroides sexuales, así como los sitios que con más frecuencia producen síntomas en caso de disfunción endócrina del aparato reproductor.

El ciclo menstrual comienza a considerarse desde el primer día de hemorragia de un periodo hasta el primer día del periodo siguiente. Este intervalo tiene una duración promedio de 35 días en las adolescentes y de 28 a 29 en las mujeres entre 20 y 40 años de edad, aumentando después hasta 50 días en las pacientes perimenopáusicas.³

Entre los principales trastornos ginecológicos de origen endócrino observados por el internista se encuentran el sangrado menstrual anormal (excesivo o deficiente), la galactorrea y el hirsutismo. El sistema de cuatro niveles expuesto proporciona un enfoque racional para hacer el diagnóstico diferencial de las alteraciones.

Trastornos en la menstruación: amenorrea primaria

La ausencia completa y primaria de la menstruación en un individuo fenotípicamente femenino no es un problema común, y generalmente es visto por un pediatra o ginecólogo. A pesar de ello, es conveniente realizar un análisis breve de este trastorno.⁴

DEFECTOS HIPOTALAMICOS

La ausencia aislada de GnRH se presenta con menos frecuencia en la mujer que en el hombre; la paciente crece en forma normal hasta la pubertad, pero puede adquirir proporciones eunucoides por el retardo en el cierre de las epífisis de crecimiento. Al examen físico se encuentra ausencia de desarrollo mamario, genitales externos femeninos de aspecto inmaduro, vagina atrófica, útero pequeño y vello púbico escaso. Los niveles de gonadotropinas se encuentran bajos, reflejando el origen central del hipogonadismo. La estimulación con LRH exógena puede provocar una secreción rápida y aumentada de gonadotropinas, pero se puede requerir un tratamiento previo durante varios días para estimular a los gonadotropos hasta el punto de responder a un bolo de GnRH. La presencia de anosmia identifica la ausencia de GnRH debida a un síndrome de Kallman.

La menarca se puede retrasar en algunas adolescentes que realizan ejercicio en forma vigorosa o llevan dietas restringidas; las bailarinas de ballet, las corredoras de fondo y las adolescentes que trotan más de 48 km por semana pueden mostrar estos efectos.

DEFECTOS HIPOFISIARIOS

La incapacidad aislada de la hipófisis para producir gonadotropinas es extremadamente rara: más frecuentemente la hipófisis es destruida parcialmente por un tumor, ya sea un adenoma cromóforo que nace dentro de la glándula o por un craneofaringioma, un defecto congénito que afecta al hipotálamo y a la hipófisis. En estas personas la hormona de crecimiento también se encuentra afectada, por lo que además de la amenorrea primaria se presenta talla corta. Los niveles de gonadotropinas se encuentran bajos. Es necesario utilizar la resonancia magnética (IRM) o la tomografía computada (TC) y el examen de los campos visuales. Los tumores hipofisarios productores de prolactina también pueden ocasionar amenorrea primaria. Estos tumores a menudo son microadenomas, por lo que la medición de las concentraciones plasmáticas de prolactina tiene más sensibilidad que los estudios radiológicos en su detección.

DEFECTOS OVARICOS

Los defectos a nivel ovárico son la causa de cerca del 50 por ciento de las amenorreas primarias. El síndrome de Turner y sus variantes son los que mejor se conocen.⁵ En el síndrome completo, la amenorrea primaria y la inmadurez de los genitales se acompañan de talla corta y diversas anomalías congénitas. La lesión gonadal consiste en una falla en el desarrollo verdadero de los folículos, encontrando por esta razón niveles elevados de gonadotropinas en plasma. Las pacientes tienen cromatina sexual negativa y su cariotipo muestra un patrón 45X; su distinción clínica es relativamente fácil.

El síndrome de ovarios poliquísticos y sus variables [*ver adelante*, Síndrome de ovarios poliquísticos] es la causa de cerca del 8 a 10 por ciento de las amenorreas primarias.

Mucho más problemática es la detección de mujeres con trastornos cromosómicos de mosaicismo, cuyas células presentan una mezcla de cariotipos y su diagnóstico es aún más difícil cuando algunas células son normales. Por ejemplo, una paciente con un mosaicismo de 45X/46XX puede tener estatura casi normal, pocas anomalías corporales y presentar amenorrea primaria o secundaria. Han ocurrido embarazos en 24 enfermas con variantes del síndrome de Turner, pero muchos de estos embarazos fueron anormales.

DEFECTOS UTERINOS

Los defectos uterinos también pueden causar amenorrea primaria. La ausencia aislada del útero se encuentra en el síndrome de Rokitansky; la pubertad es por lo demás normal, el cariotipo es 46XX y los niveles de gonadotropinas son normales. Las anomalías de desarrollo del aparato urinario son comunes, por lo que está indicada la urografía excretora en estas pacientes. También hay agenesia uterina y de la porción superior de la vagina en pacientes con feminización testicular y otros síndromes de pseudohermafroditismo masculino asociados a resistencia androgénica. Estas pacientes tienen desarrollo de las mamas en vista de que sus estrógenos son eficaces. Tienen cariotipos 46,XY y sus niveles de gonadotropinas a menudo se encuentran ligeramente elevadas.⁶

Tabla 1 Factores que influyen en la decisión de usar tratamiento estrogénico para prevenir la osteoporosis	
<i>Cracterísticas de las pacientes que es más probable que reciban beneficio con el tratamiento estrogénico</i>	<i>Características de las pacientes con menos probabilidad de beneficiarse</i>
• Delgadas • De raza blanca • Sedentarias • Fumadoras • Ingesta baja de calcio • Con extirpación previa del útero • Madre con lordosis de columna • Historia familiar de enfermedad coronaria	• Obesas • De raza negra • Con actividad física • Antecedente de trombosis venosa profunda • Hermana con antecedente de cáncer de mama

DIAGNOSTICO Y TRATAMIENTO

En la evaluación inicial se deberá obtener cualquier antecedente de algún problema similar. Los hallazgos importantes que deberán buscarse en la exploración física son: estatura de la paciente, grado de desarrollo mamario, presencia o ausencia de útero, hirsutismo y anomalías somáticas [ver figura 4]. El método diagnóstico fundamental, después de haber obtenido los datos anteriores, es la asignación de la causa a un mecanismo fisiopatológico central o periférico. Si los niveles de gonadotropina se encuentran elevados, el defecto reside en las gónadas y entonces deberá realizarse el estudio citogenético para determinar la causa exacta. Si no se encuentra evidencia de efecto estrogénico y las concentraciones de FSH están bajas o normales, el defecto está en hipotálamo o hipófisis, por lo que será necesaria la TC o la IRM de la hipófisis u otros estudios especializados de la función hipofisiaria. Si el desarrollo mamario y las concentraciones de gonadotropinas son normales, la ausencia del útero puede ser la causa.

Figura 4
Evaluación de amenorrea primaria

Por lo general, el tratamiento resulta obvio una vez que se ha identificado la enfermedad de fondo. En las adolescentes normales que llevan dietas rigurosas o realizan ejercicio físico extenuante, bastará con llevarlas al peso corporal ideal y brindar información adecuada al respecto. El hipogonadismo hipotalámico puede tratarse con estrógenos y progesterona para producir el desarrollo de las mamas y

para estimular los periodos menstruales; la administración pulsátil de GnRH en una forma dinámica que reproduzca el patrón normal puede inducir la maduración puberal completamente normal, incluyendo la ovulación y la fertilidad.⁷ Las mujeres con insuficiencia gonadal requieren tratamiento sustitutivo; estará indicada la gonadectomía en las enfermas con cromosomas Y. El daño psicológico que a menudo entraña la inmadurez sexual requiere orientación y apoyo considerables.

Trastornos de la menstruación: amenorrea secundaria

El término amenorrea secundaria se refiere a la suspensión de los periodos menstruales en una mujer que tenía ciclos normales previamente. El médico debe considerar el mismo sistema de cuatro etapas, aunque las etiologías de cada nivel y su importancia relativa son totalmente diferentes. Antes de desarrollar cualquier diagnóstico diferencial se debe hacer énfasis en que la explicación más común de la amenorrea secundaria en mujeres no menopáusicas es el embarazo. Resulta innecesario, riesgoso y penoso someter a una mujer embarazada a un estudio de amenorrea. Por consiguiente, debe realizarse la medición sérica o urinaria de gonadotropinas coriónicas. En la discusión que se expone a continuación se supone que la enferma no está embarazada ni es menopáusica.

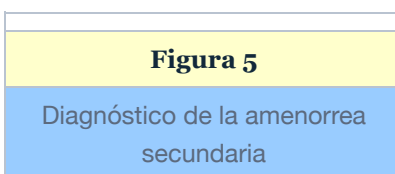
La manera más amplia para interpretar la amenorrea secundaria consiste en afirmar que toda mujer en edad reproductiva con útero sano que no presente periodos menstruales, se encuentra embarazada o presenta anovulación. Este concepto refleja la vida media limitada del cuerpo amarillo (14 días). Dos semanas después de la ovulación, a menos que exista un embarazo, las concentraciones plasmáticas de estrógenos, progesterona e inhibinas disminuyen y el endometrio se desprende. Debido a que la falta de respuesta del útero a las hormonas es muy rara, la evaluación de la amenorrea secundaria depende sobre todo de la demostración de que la producción cíclica de gonadotropinas es deficiente o de que el ovario no responde.

DEFECTOS HIPOTALAMICOS

A pesar de que la deficiencia hipotalámica es la causa menos frecuente de amenorrea primaria, el motivo más común de amenorrea secundaria es la deficiencia en la secreción súbita de LH requerida para la ovulación: la llamada amenorrea hipotalámica. La secreción basal de FSH es baja o normal, pero existe un defecto en la secreción de estrógenos o en la amplitud o frecuencia de liberación de LH que evita que ocurra el aumento súbito normal en la secreción de LH y FSH a la mitad del ciclo. Este patrón hormonal se relaciona con muchos tipos de tensión psicológica leve, como encontrarse lejos del hogar ya sea en el campo o en la escuela, y con la pérdida leve de peso o aumento del ejercicio; algunas veces ocurre sin motivo aparente. Ya que la secreción basal de estrógenos se mantiene intacta, el endometrio de las pacientes está sometido en forma crónica a un estímulo proliferativo bajo y es probable que la proteína fijadora de progesterona esté presente. Cuando se administra progesterona durante poco tiempo, las enfermas responden con sangrado por privación, en forma parecida a un periodo normal. Esta prueba es el dato inicial más valioso en el diagnóstico de amenorrea secundaria. Por el precio de una inyección de progesterona (100 mg) o de unas cuantas tabletas de progestina oral pura como la

medroxiprogesterona, en dosis de 10 mg diarios durante cinco días, el clínico cuenta con un bioensayo seguro de los niveles de estrógenos y de FSH y la confirmación de que el útero responde en forma normal, lo que al mismo tiempo tranquiliza a la paciente al restablecerse la menstruación. Esta prueba debe realizarse antes que otros estudios diagnósticos [ver figura 5].

El término amenorrea hipotalámica también se aplica a una situación que implica un trastorno más severo del eje hipotálamo-hipofisiario. En esta variante la secreción basal de estrógenos es baja y la prueba con progesterona no induce hemorragia por privación. El síndrome se relaciona con pérdida importante de peso, como en la anorexia nerviosa, con estados tensionales emocionales o psicológicos graves, con el ejercicio o el adiestramiento musical intensos, o bien, sin causa aparente.⁸ El espectro de gravedad clínica es variable, lo mismo que las alteraciones fisiopatológicas. En algunas pacientes la frecuencia de liberación de gonadotropinas (y por inferencia, de GnRH) está disminuida, pero la amplitud del pulso hormonal es normal. En otras, de manera más notable en pacientes con anorexia severa, la liberación de GnRH retrocede del patrón adulto a un patrón característico de la niñez prepuberal; los pulsos hormonales disminuyen tanto en amplitud como en frecuencia. Por lo tanto, existe una amplia variedad de síndromes de amenorrea hipotalámica.



El tratamiento de la amenorrea hipotalámica dependerá de su severidad y de su mecanismo de producción. En las mujeres que responden adecuadamente a la progesterona, la paciencia, información y una relación que la apoye y tranquilice, podrán ser suficientes y el fenómeno se corregirá por sí solo. Las pacientes con bajo peso deben ser alentadas a ganar algunos kilos para aumentar la posibilidad de retorno espontáneo de los periodos menstruales. A causa de la creciente evidencia de la desventaja que tiene el estímulo estrógeno sin oposición alguna, el autor prefiere la administración periódica de pequeñas dosis de progestágenos para lograr un sangrado por privación. La medroxiprogesterona, 10 mg diarios por 5 días cada 2 meses, funciona adecuadamente para este propósito, logrando tres cosas: la paciente recupera la confianza en sí misma, se evita el estímulo excesivo de los estrógenos para el endometrio y no se pierde la orientación diagnóstica para aquellas enfermas que en raras ocasiones avanzan hacia una deficiencia hipofisiaria verdadera. Las mujeres que desarrollan insuficiencia hipofisiaria responden adecuadamente a la progesterona mientras sus niveles de FSH se mantienen intactos. A medida que la deficiencia de FSH se establece (y por consiguiente de estrógenos) los progestágenos serán incapaces de producir un sangrado por privación, alertando al clínico hacia los diagnósticos más difíciles (ver adelante).

En las pacientes con amenorrea hipotalámica que desean embarazarse, la inducción satisfactoria de la menstruación con progesterona se correlaciona con el éxito para inducir la ovulación con clomifeno. La

dosis inicial de clomifeno debe ser baja, de 50 mg al día durante 3 días; si con esta dosis no se obtienen resultados satisfactorios, la misma se incrementará en forma progresiva hasta 100 mg al día durante 5 días. Se deberá esperar un mes después de cada tratamiento para estar seguro de que no ha ocurrido el embarazo ni se presenta la menstruación. Si no se obtiene éxito con el clomifeno se puede intentar el tratamiento con gonadotropinas. Sin embargo, el tratamiento con GnRH sintética es más fisiológico, más tolerable y menos costoso. La hormona liberadora hipotalámica puede administrarse por vía subcutánea o intravenosa a través de un catéter. Los pulsos hormonales se ajustan para simular los intervalos naturales de 90 a 120 minutos.^{9,10} Los mejores resultados se obtienen con la administración intravenosa ajustada por medio de una bomba de infusión operada por batería y transportada al igual que un marcapaso transitorio, aunque también puede funcionar la auto-aplicación durante las horas del día. Es interesante que el tratamiento con GnRH es más eficaz cuando la deficiencia de GnRH es absoluta. Las pacientes con deficiencias parciales de GnRH tienen riesgo de sufrir embarazos múltiples, a menos que se usen dosis muy pequeñas de esta hormona.

Amenorrea de la atleta

La amenorrea que ocurre entre las atletas merece atención especial por su frecuencia e implicaciones terapéuticas. Los estudios prospectivos han demostrado defectos en la fase lútea en algunas mujeres asintomáticas: ya sea secreción subnormal de progesterona en mujeres con ciclos de duración normal o acortamiento de la fase lútea.¹¹ Un número cada vez mayor de mujeres jóvenes, al parecer en excelente estado de salud, presentan oligomenorrea y amenorrea.^{12,13} Los factores contribuyentes incluyen constitución delgada, ejercicio físico extenuante, tensión psicológica, seguir dietas de moda y trastornos de la alimentación. La combinación de un trastorno de la alimentación, amenorrea y osteoporosis se ha denominado triada de la atleta. Al parecer, la amenorrea ocurre por un trastorno del ritmo neuroendócrino; aunque a veces la alteración puede ser muy grave, parece ser reversible. Cuando los factores contribuyentes se corrigen parcial o completamente la menstruación reaparece y la fertilidad no se afecta.

Los múltiples informes acerca de la aparición de osteopenia, osteoporosis evidente y fracturas por actividades deportivas en estas pacientes refleja un problema agregado.^{14,15} Las concentraciones de estrógenos y la densidad ósea en atletas amenorreicas son menores que los valores encontrados en mujeres eumenorreicas de características similares, y es probable que la disminución del contenido óseo no se corrija después de reanudarse la menstruación. En otras palabras, al nunca alcanzar una masa ósea normal pico, estas atletas tendrán mucho mayor riesgo de osteoporosis posmenopáusicas. Por lo tanto, las mujeres que no deseen disminuir el grado de ejercicio deben considerar el tratamiento con estrógenos-progesterona y calcio.¹⁶

DEFECTOS HIPOFISIARIOS

La deficiencia adquirida de gonadotropinas comúnmente suele ser ocasionada por la necrosis posparto de la hipófisis (síndrome de Sheehan) tumores primarios o metastásicos y granulomas. Las

concentraciones de FSH y LH suelen estar bajas, por lo que la prueba con progesterona no produce hemorragia por privación [ver figura 5]. Otras hormonas hipofisiarias también pueden estar disminuidas, aunque en etapas tempranas del padecimiento puede afectarse únicamente la hormona de crecimiento y producir poca o nula sintomatología en la mujer adulta. Deberán investigarse síntomas locales de un tumor hipofisiario, como cefalea y alteraciones en los campos visuales, para confirmar el diagnóstico. Debe realizarse TC o IRM de la hipófisis, así como medición de estrógenos, gonadotropinas y prolactina en los pacientes que no responden a la progesterona. Mientras más tiempo persista la amenorrea mayor posibilidad de que un tumor hipofisiario sea la causa. En la paciente ocasional con un tumor hipofisiario que al principio tiene suficiente efecto estrogénico para responder a la progesterona la medición repetida de progestina revelará la deficiencia estrogénica progresiva.

La hiperprolactinemia, ya sea secundaria a un defecto hipotalámico o a un tumor hipofisiario, es la causa de aproximadamente 25 por ciento de los casos de amenorrea secundaria. Los tumores frecuentemente son microadenomas y se observan sólo con TC o IRM. Por lo tanto, la medición de los niveles de prolactina deberá realizarse en forma temprana durante el estudio de las enfermedades con amenorrea secundaria, ya que existe un excelente tratamiento para esta alteración.

DEFECTOS OVÁRICOS

La insuficiencia ovárica primaria es una causa muy rara de amenorrea secundaria en mujeres jóvenes.¹⁷ Puede ocurrir en pacientes con disgenesia gonadal y mosaicismo que presentan algunas de las manifestaciones clínicas del síndrome de Turner, pero su grado de afección es tan leve que pasan desapercibidas. Estas mujeres suelen presentar defectos en la cromatina sexual estudiada por frotis de raspado bucal o en el cariotipo, así como niveles elevados de gonadotropinas. En la medición de éstas, el ensayo para FSH distingue mejor los niveles normales de los anormales en comparación con la LH. En aquellas pacientes que no presentan hemorragia menstrual después del tratamiento de prueba con progestágenos deberá realizarse de inmediato la determinación de FSH antes de cualquier otro examen. Otras causas de insuficiencia ovárica adquirida incluyen la ooforitis autoinmune, que por lo común coexiste con otros padecimientos autoinmunes como la insuficiencia tiroidea o suprarrenal (es interesante que la insuficiencia suprarrenal precede casi siempre a la falla ovárica), la miastenia gravis o la anemia perniciosa; la ooforitis secundaria a parotiditis, mucho menos frecuente que la orquitis; y la falla ovárica prematura idiopática.^{18,19} En todas las circunstancias los niveles estrogénicos se encuentran bajos, las pacientes no responden al tratamiento con progestágenos y los niveles de FSH se encuentran elevados. La elevación repetitiva y confirmada en los niveles de FSH es una manifestación de agotamiento folicular y presagia amenorrea permanente. Sin embargo, algunas de estas mujeres cursan con el llamado síndrome de resistencia ovárica, más que agotamiento folicular verdadero; en ellas la laparoscopia y el ultrasonido pélvico demuestran grandes cantidades de folículos. De manera misteriosa, en algunas pacientes con insuficiencia ovárica prematura se restablece la menstruación y pueden concebir. Las pacientes con insuficiencia ovárica prematura deben recibir tratamiento combinado con estrógenos y progestágenos para la deficiencia de estrógenos. El autor prefiere omitir el tratamiento de sustitución durante uno o dos meses al año en las mujeres con menopausia prematura y observar si se

restablece la función ovárica.

Otra causa de deficiencia ovárica es la destrucción folicular producida por el tratamiento de las enfermedades malignas. Cuando este síndrome se debe a fármacos como los agentes alquilantes puede ser reversible, cuando se produce por radioterapia es permanente. El tratamiento deberá incluir el uso de estrógenos sustitutivos, con la adición periódica de progestágenos para inducir un sangrado por deprivación. Las pacientes con falla ovárica prematura de cualquier causa pueden en la actualidad embarazarse por medio de fertilización e implantación de un oocito donado, con la preparación hormonal adecuada del útero.

El síndrome de ovarios poliquísticos se puede presentar como amenorrea primaria o secundaria [*ver adelante*, Síndrome de ovarios poliquísticos].

DEFECTOS UTERINOS

La deficiencia uterina es la causa menos común de amenorrea secundaria. Se encuentra en pacientes que han padecido endometritis severa ya sea posparto o posaborto (síndrome de Asherman), en algunas mujeres en quienes se ha hecho un legrado uterino vigoroso y se han removido las células del epitelio basal, y también se observa en algunas enfermas con tuberculosis, brucelosis y otras enfermedades granulomatosas crónicas. Las claves para el diagnóstico incluyen: (a) la evidencia de otra enfermedad, (b) una antecedente significativo, (c) niveles normales de estrógenos y gonadotropinas y (d) falla en la aparición de un periodo menstrual con el tratamiento de progestágenos y aún con el tratamiento combinado de estrógenos y progesterona. Será necesaria la intervención del ginecobstetra para la realización de un legrado que confirme histológicamente la lesión. Es posible tratar las enfermedades granulomatosas y se han alcanzado algunos éxitos con la realización de un legrado uterino y administración de esteroides para las sinequias retráctiles que se observan en el síndrome de Asherman.

RESUMEN DE LA AMENORREA SECUNDARIA

La amenorrea secundaria puede considerarse como la regresión o la supresión de la maduración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario durante la pubertad. Varios trastornos pueden revertir los cambios ocurridos durante la pubertad [*ver figura 6*]. La alteración más leve, que no causa amenorrea, es una fase lútea inadecuada; aunque la ovulación ocurre, el cuerpo lúteo produce una secreción inadecuada de estrógenos, progesterona e inhibinas, presentándose la luteólisis en menos de 2 semanas, por lo que el desarrollo del endometrio se retarda. Es probable que la infertilidad en estos casos resulte de la mala preparación del endometrio para la nidación.²⁰

Figura 6
Patrón de secreción hormonal durante la ovulación

En los trastornos moderados existe anovulación y amenorrea, pero la secreción basal de FSH y LH se conserva. En los casos más severos de regresión de la pubertad la secreción basal de gonadotropinas y estradiol están bajas e incluso la secreción nocturna de LH que se observa al inicio de la pubertad desaparece. A medida que la mujer se recupera de cualquiera de estos trastornos (por ejemplo, cuando una paciente con anorexia recupera su peso corporal), la maduración normal de la pubertad se restablece y los periodos cíclicos reaparecen; si la alteración que se corrigió fue una hiperprolactinemia, la recuperación suele ser mucho más rápida.

Trastornos de la menstruación: sangrado uterino excesivo

El sangrado anormal del útero frecuentemente requiere atención y diagnóstico ginecológico, aunque el médico que realiza el contacto primario puede valorar a la mayoría de las enfermas y realizar algunos diagnósticos antes de enviar a una paciente con el especialista. Los principales trastornos pueden encontrarse en el sistema de cuatro etapas, anteriormente descrito; sin embargo, el problema reside con más frecuencia en los ovarios y el útero que en el eje hipotálamo-hipófisis. En la mayoría de las veces, el sangrado uterino patológico resulta de: (a) anovulación con niveles altos de estrógenos, (b) defectos estructurales intrauterinos o (c) trastornos hemorrágicos. El médico de primer contacto deberá buscar o identificar la anovulación o problemas hemorrágicos, ya que el diagnóstico definitivo de las anomalías estructurales del útero requiere de la valoración por el ginecólogo.²¹⁻²³

DEFECTOS HIPOTALAMICOS

Al igual que la amenorrea, la hemorragia uterina irregular puede reflejar anovulación y ser causada por una alteración en la secreción súbita de LH a mitad del ciclo. Si el defecto se acompaña de una secreción abundante de estrógenos, el sangrado frecuentemente es excesivo; si los niveles estrogénicos están bajos, existirá oligomenorrea. La secreción irregular de LH es fisiológica durante el inicio de la pubertad y en los primeros meses del posparto; en ambas circunstancias la oligomenorrea es la regla, aunque en ocasiones ocurre sangrado uterino excesivo. También debe pensarse en el hipotiroidismo como una causa de hemorragia anovulatoria, y la determinación en suero de hormona estimulante del tiroides confirmará o descartará el diagnóstico. Los defectos en el ciclo de LH secundarios a trastornos psicógenos o nutricionales pueden en ocasiones causar metrorragia. Sin embargo, lo más frecuente es que las concentraciones de FSH y estrógenos sean bajas y que los periodos menstruales sean escasos o no existan.

DEFECTOS HIPOFIARIOS

Los defectos hipofisarios pocas veces causan hemorragias uterinas irregulares. La ausencia de LH casi siempre se acompaña de alteraciones en la secreción de FSH; por lo tanto, el estímulo endometrial es mínimo. La hiperprolactinemia puede producir ciclos anovulatorios y de esta forma causar hemorragias uterinas excesivas.

DEFECTOS OVARICOS

Las causas ováricas de hemorragias uterinas anormales tienen gran importancia; la más común de ellas, la menopausia, ya fue mencionada. A medida que la menopausia se aproxima, a pesar de la adecuada secreción de LH el agotamiento de los folículos puede provocar que las ovulaciones sean irregulares y poco frecuentes. Si los niveles de FSH y estrógenos permanecen normales, la metrorragia es un trastorno común durante ésta época [*ver adelante*, Menopausia]. En los padecimientos como el síndrome de ovarios poliquísticos, la ovulación es poco frecuente, los niveles de estrógenos pueden ser normales o estar aumentados y existen además niveles elevados de andrógenos. Si estos últimos no inhiben en forma excesiva los estrógenos, pueden producir hiperplasia endometrial y hemorragia. Los tumores ováricos secretores de estrógenos, como los de células granulosas, pueden producir hiperestrogenismo, hiperplasia endometrial y hemorragias uterinas irregulares. Esta secuencia puede preceder a una neoplasia uterina, y la detección del carcinoma endometrial en pacientes con hemorragias uterinas anormales, como las que ocurren en la etapa perimenopáusica, es un reto importante para el clínico.

DEFECTOS UTERINOS

Las lesiones uterinas son la causa más frecuente de hemorragia vaginal anormal. El diagnóstico diferencial de las lesiones uterinas se encuentra fuera de los objetivos de este capítulo, pero el clínico debe recordar en todo momento que se encuentra ante una gran cantidad de posibilidades como embarazo, miomatosis, pólipos cervicales y endometriales, cáncer cervical y endometrial, adenomiosis, hiperplasia quística del endometrio y lesiones inflamatorias. De las modalidades disponibles para el médico general, la citología vaginal tomada en forma adecuada es extremadamente confiable en la detección del cáncer cervicouterino; sin embargo, tiene poca utilidad en la detección del carcinoma endometrial.

Las hemorragias uterinas anormales pueden deberse a alteraciones de la coagulación. Los trastornos plaquetarios son los más comunes; la trombocitopenia y los defectos cualitativos de las plaquetas son anormalidades que a menudo se manifiestan como metrorragia. Los defectos en los factores de la coagulación producen hemorragias uterinas en muy raras ocasiones. Independientemente de la causa, la anemia por deficiencia de hierro producida por la hemorragia excesiva puede inhibir la ovulación y producir hiperplasia endometrial dependiente de estrógenos, que se agrega al problema básico de disfunción plaquetaria.

ACTITUD DIAGNOSTICA Y TERAPEUTICA

El estudio de la hemorragia uterina anormal dependerá sobre todo de la edad de la mujer; en aquellas enfermas menores de 30 años, los defectos estructurales uterinos son tan raros que el tratamiento hormonal provisional resulta suficiente. Antes de iniciar un programa de tratamiento hormonal se deberán seguir ciertos pasos:

1. Obtener una historia clínica completa para detectar signos y síntomas de enfermedades sistémicas e identificar un patrón de hemorragia sugestivo de anovulación. Específicamente, el intervalo, la duración y la cantidad de la hemorragia tienden a ser irregulares en los periodos anovulatorios.
2. Realizar un examen físico adecuado para excluir enfermedades sistémicas, embarazo, enfermedades visibles o palpables del cérvix o cuerpo uterino.
3. Realizar prueba de embarazo.
4. Practicar un estudio citológico vaginal, para obtener una muestra negativa.
5. Realizar biometría hemática para detectar anemia, trombocitopenia u otras enfermedades hematológicas y nitrógeno de urea en sangre (BUN) o medición de creatinina para descartar la presencia de insuficiencia renal crónica, causa común de disfunción plaquetaria cualitativa.

Las pacientes con hemorragia vaginal que tienen también anemia e hipotensión requieren ser hospitalizadas para la administración intravenosa de líquidos y quizá para recibir transfusión sanguínea. Este tipo de hemorragia refleja un nivel inadecuado de estrógenos, y la administración de 25 mg de estrógenos equinos conjugados por vía intravenosa cada 4 horas suele detener la hemorragia en menos de un día. Esta dosis de estrógeno casi siempre causa náusea, por lo que el tratamiento debe suspenderse en cuanto cese el sangrado. Si un día de tratamiento no es eficaz, se requerirá un legrado uterino.

En muy pocas ocasiones es necesario administrar dosis grandes de estrógenos por vía intravenosa. Si los pasos 1 a 5 (ver antes) dan resultados tranquilizadores en una paciente que acude al consultorio, deberá administrarse una dosis única de progesterona (100 mg IM) o medroxiprogesterona (10 mg v.o. diario durante 10 días). Este tratamiento cambia el endometrio con influencia estrogénica a un patrón secretor y provoca un sangrado definitivo. Este método, conocido en ocasiones como de dilatación y legrado médico, es muy útil para controlar las hemorragias por anovulación. Si no se presenta una hemorragia anormal después del periodo inducido por progestágenos, puede suponerse que no existe un defecto estructural importante que sea la causa. Sin embargo, si la hemorragia recurre será necesario consultar al ginecólogo.

En las pacientes mayores de 30 años las enfermedades uterinas son más frecuentes, por lo que el procedimiento anterior no será el único a realizar. El autor recomienda seguir los pasos 1 al 5 e iniciar tratamiento con progestágenos para controlar el problema hasta que se realice la valoración ginecológica, ya que el riesgo de que se trate de una lesión uterina es tan alto que no debe vigilarse a estas enfermas sin consulta especializada.

Por último, algunas pacientes tienen ciclos ovulatorios, ausencia de alteraciones uterinas y hematológicas, pero sí metrorragias. Para estas pacientes el danazol, en dosis de 200 mg al día,

constituye un tratamiento excelente.²⁴

Síndrome de ovarios poliquísticos

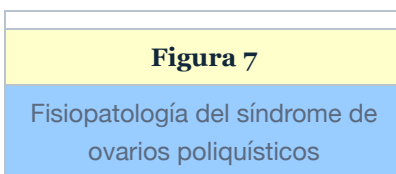
Desde que Stein y Leventhal describieron un padecimiento con hirsutismo, amenorrea secundaria y ovarios aumentados de tamaño, este síndrome ha provocado gran controversia e interés. La tendencia actual es evitar el epónimo de Stein-Leventhal y utilizar en su lugar el de síndrome de ovarios poliquísticos (SOP). Las características clínicas de las mujeres con ovarios poliquísticos se sobreponen con algunas de las principales manifestaciones que ya han sido discutidas: amenorrea y sangrados uterinos anormales. Sin embargo, los problemas adicionales de infertilidad, hirsutismo y resistencia a la insulina implican factores patogénicos diferentes a los que ya han sido enfatizados en este capítulo.

Los datos clínicos en el SOP pueden incluir amenorrea primaria, periodos menstruales irregulares seguidos de oligomenorrea y amenorrea secundaria, hemorragias uterinas disfuncionales, hirsutismo y en ocasiones virilización verdadera y obesidad. Las pacientes con enfermedad típica han tenido problemas desde la adolescencia; un comentario característico es: "Doctor, nunca he tenido periodos menstruales regulares." Al examen físico se encuentran signos de exceso androgénico, como aumento del vello corporal, pero es rara la virilización verdadera. Es común el aumento de tamaño de los ovarios, pero su presencia no es necesaria para establecer el diagnóstico. De hecho, incluso el estándar de oro diagnóstico, el ultrasonido transvaginal, no es totalmente sensible o específico: algunas pacientes con el síndrome no tienen quistes ováricos y alrededor del 20 por ciento de las mujeres normales tienen quistes.²⁵

Los datos endócrinos en el SOP son variables y muy discutidos, en parte por las controversias que existen para establecer el diagnóstico. En general, los niveles de FSH y estradiol son suficientes, pero no presentan el patrón cíclico normal; las mujeres oligomenorreicas o con amenorrea que presentan SOP suelen sangrar en respuesta a la administración de progestágenos [ver figura 5]. En forma característica, los niveles de LH se encuentran en los límites superiores de normalidad, con una relación LH:FSH mayor de 2, pero no suele observarse el incremento súbito a la mitad del ciclo y, por lo tanto, no hay ovulación ni producción importante de progesterona. Las concentraciones de testosterona, androstenediona y estrona (el estrógeno producido directamente a partir de la androstenediona) tienden a estar elevadas. A menudo, solo la concentración de testosterona libre está elevada; esta determinación debe realizarse de rutina si se sospecha SOP. No existe una correlación estrecha entre las concentraciones de andrógenos y los signos físicos; el efecto clínico androgénico se correlaciona mejor con el metabolito 5 alfa-androstenediol.

La fisiopatología del SOP incluye anovulación, aumento en las concentraciones de LH sin un incremento súbito, aumento en la producción de andrógenos y atresia folicular sin maduración. Se han identificado por lo menos cuatro alteraciones fisiopatológicas [ver figura 7]: aumento en la frecuencia de pulsos de GnRH,^{26,27} regulación alterada de la secreción de andrógenos en los ovarios y en ocasiones en las glándulas suprarrenales,^{28,29} cambios quísticos en los ovarios e hiperinsulinismo, con insulina o un

péptido relacionado que contribuyen a la producción exagerada de andrógenos.³⁰ No es clara la relación que existe entre el hiperinsulinismo y el hiperandrogenismo, pero es probable que los niveles altos de insulina, actuando a través del receptor de insulina, causen o agraven la sobreproducción de andrógenos en los ovarios con el defecto de SOP.^{31,32} El hiperinsulinismo y la resistencia a la insulina son características intrínsecas del SOP. La diabetes mellitus no es común, pero las pacientes obesas con SOP con frecuencia tienen niveles muy aumentados de insulina y suelen manifestar intolerancia a un reto con glucosa. Puede usarse la relación simple en ayuno de glucosa a insulina menor de 4.5 en mujeres blancas no hispánicas.³³ Sin embargo, para tomar decisiones clínicas no es necesario resolver esta controversia. Las pacientes obesas deben tratar de perder peso y las pacientes con diabetes franca deben recibir tratamiento adecuado, el hiperandrogenismo en sí se controla al tratar el SOP.



El diagnóstico diferencial del SOP es importante y difícil de realizar. En la hipertecosis, un trastorno estrechamente relacionado, el exceso androgénico tiende a ser mayor y la virilización franca es más frecuente. El exceso en la función de la corteza suprarrenal también es común en la hipertecosis. Los tumores ováricos productores de andrógenos pueden producir todas las características clínicas del síndrome, pero tienden a tener una instalación aguda y un curso progresivo; esto es, producen cambios en la menstruación y crecimiento del vello en una paciente previamente sana, mientras que el SOP suele manifestarse al inicio de la pubertad.³⁴ Los tumores típicos son arrenoblastoma, tumores lipoides y de las células hiliares. El arrenoblastoma, cuyas células se parecen a las células de Leydig, se desarrolla frecuentemente en adolescentes; los tumores lipoides se componen de células similares a las suprarrenales, y son sugestivos de analogías embriológicas y hormonales entre gónadas y suprarrenales. Los tumores de células hiliares, que tienden a ocurrir después de la menopausia, se derivan de células similares a las del testículo que son transportadas al ovario en el momento de la diferenciación gonadal. Una característica hormonal única del ovario es que los tumores metastásicos, principalmente de origen gastrointestinal, estimulan en ocasiones la producción excesiva de andrógenos. En los tumores ováricos es frecuente encontrar niveles de testosterona en plasma mayores de 200 ng/ml. Este dato justifica realizar de inmediato una TC o IRM de los ovarios y las suprarrenales. Cuando la concentración de testosterona es menor de 200 ng/ml es mucho más probable que exista hiperandrogenismo funcional.

Sin embargo, al final el SOP es el diagnóstico clínico responsable de más del 90 por ciento de los casos de periodos irregulares e hiperandrogenismo en la época de la pubertad. El hirsutismo suele ser aparente pero muy leve. La obesidad, en especial en mujeres jóvenes, no se requiere ya para realizar el diagnóstico, e incluso en ocasiones no se observan cambios quísticos en los ovarios. La evaluación más adecuada ha sido motivo de gran controversia, pero el autor considera que está indicado medir la testosterona total y libre, la androstenediona y el sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS). Un nivel elevado de

testosterona con DHEAS normal indica una fuente ovárica y el aumento marcado en la DHEAS sugiere origen suprarrenal. Sin embargo, debido a que puede ocurrir hirsutismo sin elevación de los andrógenos séricos, lo mismo que andrógenos aumentados sin hirsutismo, el principal valor de esta prueba consiste en excluir un tumor como causa del síndrome.

El tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos ha mejorado significativamente. En el pasado, la resección en cuña de uno o ambos ovarios era el tratamiento habitual. En la actualidad el antiestrógeno clomifeno es el tratamiento de elección para las pacientes con anovulación causada por SOP y se usa principalmente cuando se desea la fertilidad. Debido al riesgo de hiperestimulación y ovulación múltiple el clomifeno debe administrarse por un médico con experiencia y los resultados se vigilarán con ultrasonido y medición de los niveles de estrógeno en plasma.

La disponibilidad de GnRH purificada, análogos sintéticos de GnRH con efectos tanto agonistas como antagonistas, y gonadotropinas, ha ampliado mucho los enfoques terapéuticos. Los análogos de GnRH de acción prolongada pueden usarse para suprimir el eje hipotálamo-hipófisis y el hiperandrogenismo secundario. La administración pulsátil de GnRH o FSH y LH secuencial induce ovulación en un porcentaje alto de pacientes. Aunque sigue siendo más fácil inducir la ovulación en las pacientes con SOP que ayudarles a lograr los embarazos, el pronóstico para estas pacientes ha mejorado mucho.³⁵

La principal preocupación de las pacientes con SOP es a menudo el hirsutismo relacionado con el síndrome. Pueden usarse cremas, ceras o electrolisis depilatoria para tratar áreas limitadas, pero muchas pacientes buscan la hormonoterapia. Existen dos tipos principales de tratamiento para el hirsutismo, antiandrógenos y anticonceptivos orales. El antagonista de la aldosterona, espironolactona, compite con los andrógenos por el receptor y disminuye el efecto androgénico. La administración de 50 a 150 mg/día suele producir mejoría después de 4 a 6 meses. El medicamento no debe administrarse en pacientes con diabetes o con riesgo de hipoaldosteronismo hiporreninémico. Debe usarse al mismo tiempo anticoncepción eficaz en las mujeres sexualmente activas para prevenir daño potencial al feto masculino por el bloqueo de andrógenos. Debido a que resulta difícil determinar la fuente de exceso androgénico, es difícil proponer un tratamiento específico. Los anticonceptivos orales son útiles por sí mismos y aunados a la espironolactona. En diferentes grados, según la paciente, suprimen las gonadotropinas, reducen los andrógenos circulantes, aumentan la fijación de andrógenos e inhiben el metabolismo de la testosterona.³⁶ La prednisona (2.5 a 5.0 mg al acostarse) es útil para las pacientes cuyo exceso de andrógenos parece originarse de las glándulas suprarrenales.

Un último aspecto sobre el SOP merece ser mencionado por separado. Los periodos largos de anovulación, como los que ocurren en el SOP, pueden preceder el desarrollo de carcinoma endometrial. La causa puede ser la exposición continua del endometrio al estímulo de estrógenos sin la oposición del efecto progestacional o el particular papel carcinogénico que se le atribuye a la estrona, el estrógeno que se encuentra en concentraciones elevadas en este padecimiento. Por esto, el clínico deberá inducir periodos menstruales regulares mediante el uso cuidadoso de progestágenos sintéticos y deberá establecer un plan de seguimiento con exámenes físicos regulares, citología vaginal y atención cuidadosa

ante la aparición de hemorragias uterinas anormales.

Síndrome premenstrual

La dismenorrea se refiere al dolor tipo cólico y otras molestias físicas que acompañan a los ciclos ovulatorios en muchas mujeres. Los cólicos son una manifestación del efecto de las prostaglandinas producidas y que actúan en un ambiente rico en progesterona. Los inhibidores de la sintetasa de prostaglandina, como los agentes antiinflamatorios no esteroides (AINE), son muy eficaces para aliviar la dismenorrea. La administración de indometacina, en dosis de 25 mg dos veces al día durante 2 o 3 días desde el inicio de las molestias, es adecuada para la mayoría de las mujeres.

El síndrome premenstrual (SPM) se refiere a la constelación variable de síntomas que aparecen durante la semana previa a la menstruación y desaparecen con el comienzo del periodo menstrual. Existe gran desacuerdo acerca de la naturaleza, regulación, patogenia, tratamiento e incluso de la existencia del trastorno. Los síntomas somáticos incluyen un estado de "plenitud o congestión" que no suele acompañarse de aumento de peso; tumefacción y molestias en las mamas, dolor pélvico, cefalea, edema bimoreolar y cambios en los hábitos intestinales. Los síntomas psicológicos incluyen irritabilidad, agresividad, depresión, ansiedad, tensión y cambios en la libido. No hay signos físicos ni datos de laboratorio característicos del SPM, pero el registro de los síntomas por 2 a 3 meses revelará la asociación con la menstruación y puede servir como guía para el tratamiento.

La patogenia del SPM y la posibilidad de que sus diversos síntomas tengan diferentes mecanismos se desconocen.^{37,38} Las explicaciones propuestas incluyen alteraciones en las concentraciones absolutas y en las relaciones de los esteroides gonadales, variaciones en los neurotransmisores ocasionadas por los esteroides, cambios en el balance de sodio y agua o en el metabolismo intermedio, producidos por las hormonas. En vista de que no se han alcanzado más adelantos en el conocimiento de los mecanismos del síndrome premenstrual que los disponibles hasta la actualidad, el tratamiento empírico parece razonable.

Relativamente pocos medicamentos usados para el SPM han demostrado su eficacia terapéutica en estudios controlados con placebo y doble ciego.³⁹ Al seleccionar un medicamento debe comenzarse estableciendo un calendario durante dos meses en el que la paciente registre sus síntomas y peso en relación con la fecha de la menstruación. Después puede individualizarse el tratamiento según el tipo de síntoma y las fechas de las máximas molestias. Cuando predominan los síntomas mamarios puede tratarse con bromocriptina, 2.5 mg al acostarse, o danazol, 200 mg una o dos veces al día, comenzando 1 o 2 días antes de que se esperen los síntomas. Para el dolor pélvico o la cefalea es mejor un AINE. Para el edema que se asocia con por lo menos 1 kg de aumento de peso suele ser eficaz la espironolactona, 50 a 100 mg por día. La piridoxina, 100 mg al día, se ha usado mucho para los síntomas psicológicos. Las evidencias de beneficio no son concluyentes y el medicamento debe usarse solo como último recurso por los numerosos reportes de neuropatía sensorial.

En los pacientes con SPM se han empleado con éxito fluoxetina y alprazolam.^{40,41} No se sabe si el tratamiento continuo es apropiado para los síntomas intermitentes y puede ser útil tratar el uso a corto plazo cerca de los días en que ocurren los síntomas en forma más intensa. Es probable que la progesterona sea el tratamiento más usado, pero los estudios realizados no han demostrado su eficacia.

A pesar del hecho de que los síntomas del SPM no se asocian en forma consistente con un perfil hormonal, el bloqueo de los ciclos menstruales por medio del uso de un antagonista de la GnRH produce una reducción del 75 por ciento en los síntomas. Sin embargo, las pacientes tratadas con este método sufren los efectos adversos de la deficiencia estrogénica. En la actualidad existen evidencias de que la combinación de antagonismo de GnRH con estrógenos conjugados y medroxiprogesterona evita el problema de la deficiencia de estrógenos y no ocasiona recurrencia de los síntomas del SPM. Por lo tanto, este tratamiento combinado ofrece una nueva alternativa para las pacientes con síntomas muy intensos e incapacitantes.⁴² En todas las pacientes es importante infundir confianza, contestar todas sus dudas y aconsejar un estilo de vida saludable. Es aconsejable suspender el tratamiento después de seis meses para evaluar si se continúa.

Menopausia

El ovario es la glándula endócrina que tiene el control cuantitativo más preciso de todo el organismo. Más del 99 por ciento de los siete millones de folículos presentes en los ovarios del feto femenino a los 5 meses de edad gestacional, finalmente sufren atresia. La consecuencia de este proceso es la menopausia, la suspensión casi completa de la producción de estrógenos, acompañada de amenorrea; ésta última ocurre en promedio a los 51 años de edad. Se pueden identificar cuatro síndromes endócrinos relacionados a la menopausia, y su importancia es muy variable de una mujer a otra.

CICLOS ANOVULATORIOS

El momento de la menopausia, como el de la menarca, tiene una gran influencia genética.^{44,45} Los años previos y el año posterior al último periodo menstrual se conocen como perimenopausia. Durante este tiempo muchas mujeres tienen niveles elevados de estrógenos, congestión mamaria, bochornos y en ocasiones periodos menstruales abundantes, y la reducción en los niveles séricos de inhibina pueden explicar este cambio.⁴⁶ En algún momento la mayoría de las mujeres comienzan a ovular en forma regular, ya sea porque el aumento de estrógenos de la fase folicular es menor que el necesario para estimular el incremento súbito de la LH o porque los folículos restantes se vuelven resistentes a los estímulos ovulatorios. Aunque para la mayoría de las mujeres las hemorragias son más escasas, en algunas los periodos son irregulares en intervalo y duración e intensos en cantidad. La hemorragia excesiva obliga a sospechar la presencia de patología intrauterina [*ver antes*, Trastornos de la menstruación: sangrado uterino excesivo], pero una vez que se han descartado estas enfermedades, el tratamiento intermitente con progestágenos es muy eficaz. El acetato de medroxiprogesterona, en dosis de 10 mg al día desde el 16 hasta el 25, suele corregir la hiperplasia endometrial y produce un flujo menstrual regular y adecuado. Este tipo de tratamiento puede evitar histerectomías innecesarias.

También debe tratarse la anemia por deficiencia de hierro causada por las hemorragias intensas. Debe recordarse que la densidad mineral ósea comienza a descender a una velocidad acelerada antes del último periodo menstrual.

BOCHORNOS

Los bochornos son un fenómeno vasomotor asociado con la disminución, y no con la deficiencia, de estrógenos.⁴⁷ Por lo tanto, ni las niñas de 5 años de edad ni las mujeres de 85 sufren bochornos, pero aproximadamente el 80 por ciento de las mujeres los presentan en algún momento durante la disminución de la secreción de estrógenos (en ocasiones por varios años antes del último periodo menstrual).⁴⁸ El bochorno típico consiste en la sensación subjetiva de calor seguida de aumento de la temperatura corporal 45 a 60 segundos después, a menudo con sudoración en la parte superior del cuerpo, aumento de 2 a 4°C en la temperatura superficial y disminución de 0.2 a 0.3°C en la temperatura central. En forma típica, las mujeres que se encuentran dormidas durante un bochorno se despiertan. La mayoría de los bochornos se acompañan de una elevación de la LH. Los cambios contrastantes en la temperatura central y superficial, más la probable liberación de GnRH, implican la participación de algún proceso hipotalámico que afecta uno o más neurotransmisores.

El tratamiento con estrógenos suprime o bloquea con seguridad la severidad de los bochornos. Si se administra durante menos de dos años se asocia con muy poco riesgo, si es que alguno, de carcinoma endometrial (que sí existe con el uso prolongado). En forma semejante, el tratamiento a corto plazo no se ha relacionado con mayor frecuencia de cáncer de mama. Por lo tanto, el uso de estrógenos conjugados en la dosis efectiva más baja, por lo general 0.3 mg diarios durante los primeros 25 días de cada mes del calendario, constituye un tratamiento seguro y económico para los bochornos. El estímulo para el endometrio con estas dosis es mínimo; sin embargo, para evitar hemorragias vaginales impredecibles, la mayoría de las pacientes deben tomar también un progestágeno sintético. El más empleado es la medroxiprogesterona, en dosis de 2.5 a 10 mg al día del día 16 al 25 de cada mes. Se requiere una dosis mayor para restablecer el endometrio a un estadio bioquímico lúteo premenopáusico, pero a esas dosis muchas mujeres refieren aumento de peso, alteraciones del ánimo e incluso síntomas semejantes a los del SPM. Por ello se recomienda usar las dosis menores. Al usar estas dosis durante 10 días de cada mes se evita la hiperplasia del endometrio en el 98 por ciento de las pacientes. En ocasiones es necesario administrar el progestágeno durante 13 días. No es necesario realizar vigilancia por medio de citología por aspiración en forma rutinaria, pero esto puede ser conveniente en pacientes con mayor riesgo de cáncer endometrial, en especial las que tienen antecedentes de infertilidad, hemorragias uterinas disfuncionales o ciclos anovulatorios.

Los estrógenos también pueden administrarse por vía transdérmica. Esta ruta proporciona un control eficaz de los síntomas y las concentraciones elevadas de estrógenos que ocurren en el hígado después de la administración oral y la absorción a través de la circulación porta.^{49,50} Los esquemas de remplazo hormonal continuo en dosis bajas son una opción que se usa en forma más frecuente para el tratamiento a largo plazo [ver adelante, Osteoporosis].

Las pacientes que sufren bochornos pero que no desean tomar estrógenos pueden recibir progestágenos solos, como acetato de megestrol, 20 mg dos veces al día, o clonidina, 0.1 mg diarios.⁵¹

ATROFIA VAGINAL

En algunas mujeres la disminución de los niveles de estrógenos en la menopausia produce atrofia severa de la mucosa vaginal y uretral.⁵² Los síntomas incluyen ardor y sequedad vaginal, dispareunia y un síndrome uretral con infección de vías urinarias o sin ella. Esta complicación suele aparecer 8 o más años después de la menopausia, más que durante el primer año, cuando ocurren con más frecuencia los bochornos. Las molestias son menos intensas en las pacientes que siguen teniendo actividad sexual, y pueden prevenirse por medio de tratamiento hormonal sustitutivo. Tanto la administración de estrógenos por vía oral como vaginal corrige los síntomas, aunque muchas mujeres prefieren la aplicación de crema vaginal de estrógenos, este tratamiento depende de la absorción de los estrógenos para resultar eficaz. El retraso para alcanzar la corrección completa de los síntomas genitourinarios refleja el hecho de que el restablecimiento de la mucosa vaginal al estado bioquímico premenopáusico puede tardar hasta 2 años. La corrección y el alivio de los síntomas parecen ocurrir con más rapidez en las mujeres con vida sexual activa. Para las mujeres que no toman estrógenos los lubricantes tópicos pueden producir alivio suficiente.⁵³

OSTEOPOROSIS

La complicación médica más importante de la menopausia es la osteoporosis y el aumento concomitante en la incidencia de fracturas de muñeca, columna vertebral y cadera.⁵⁴ Probablemente existen por lo menos dos tipos de osteoporosis, con patogenias diferentes pero que comparten algunas características.⁵⁵ La osteoporosis tipo I se relaciona con la deficiencia de estrógenos, aparece en pacientes entre los 50 y 70 años de edad y provoca fracturas en muñecas y fracturas por compresión en la columna vertebral. El tipo II ocurre alrededor de los 70 años de edad y se acompaña de fracturas de la cadera y fracturas en cuña en la columna vertebral. En este tipo de osteoporosis, la presencia de concentraciones bajas de vitamina D y la disminución en la ingestión y la absorción de calcio son más importantes que la deficiencia de estrógenos; aunque el aumento ligero en la concentración de hormona paratiroidea también puede desempeñar alguna función.

En los hombres y mujeres jóvenes la formación de hueso excede a la resorción y el contenido de hueso mineral aumenta. En la edad adulta los dos procesos se equilibran y la masa ósea es constante. Alrededor de los 50 años de edad la resorción ósea comienza a exceder a la formación y la densidad del hueso disminuye. Sin embargo, en las mujeres la pérdida de estrógeno después de la menopausia es seguida de 5 a 10 años de disminución acelerada de la densidad ósea, proceso que no ocurre en los hombres. Es este fenómeno, aunado a una menor masa ósea general, es responsable de la mayor frecuencia de osteoporosis y fracturas en las mujeres.⁵⁷⁻⁵⁹ La conexión entre este proceso y la predisposición a fracturas no es clara, pero nuevos estudios han encontrado una relación inversa entre la densidad mineral ósea y

los niveles séricos de estradiol, incluyendo valores por debajo del límite de estudios previos.⁶¹⁻⁶³ Muchos factores además de la deficiencia de estrógenos se asocian con osteoporosis, como tabaquismo, complexión delgada, vida sedentaria, ingesta baja de calcio y algunas características genéticas y constitucionales.^{64,65} Por ejemplo, las mujeres de raza negra tienen menos predisposición a desarrollar osteoporosis porque comienzan su edad adulta con una masa ósea que generalmente es mayor.^{66,67}

Los estrógenos son el medio más eficaz para prevenir la osteoporosis posmenopáusica.^{64,68,69} El principal efecto de los estrógenos sobre el hueso es antirresortivo, más que osteoblástico, como resultado, es más eficaz para prevenir la pérdida de hueso que para facilitar la recalcificación.⁷⁰ Sin embargo, si el tratamiento estrogénico se inicia poco después del inicio de la menopausia y se mantiene en forma regular, reduce en forma significativa la velocidad de pérdida ósea y la incidencia de fracturas vertebrales y de cadera. La dosis requerida para lograr este efecto es de 0.625 mg de estrógenos conjugados o su equivalente. Aunque esta dosis es mayor que la dosis eficaz para aliviar los bochornos, es económica, no alergénica y aún libre de efectos colaterales. Sin embargo, existen algunas desventajas del tratamiento estrogénico sustitutivo a largo plazo. Si se administran estrógenos solos por más de 2 años se induce hiperplasia endometrial, hemorragias vaginales irregulares y un aumento de 3 a 8 veces en el riesgo de cáncer endometrial. Estas complicaciones pueden evitarse con el tratamiento periódico con progestágenos, como la medroxiprogesterona, 2.5 a 10 mg al día durante 10 días de cada mes. Este tipo de manejo reinstaura los periodos menstruales y la mayoría de los estudios relacionados con la preferencia de las pacientes indican que este efecto influye mucho en la decisión de las pacientes de suspender el tratamiento. El esquema de estrógenos conjugados en dosis de 0.6 mg/día y acetato de medroxiprogesterona, 2.5 mg por día, causa que la mayoría de las mujeres tengan amenorrea después de 6 a 8 meses de tratamiento. Si la dosis de progestágeno no es eficaz para controlar el sangrado puede aumentarse.^{71,72} Es conveniente realizar un legrado histeroscópico del endometrio cuando exista sangrado inexplicable.

Tratamiento alternativo de la osteoporosis

El tratamiento con bifosfonatos constituye una alternativa al uso de estrógenos para la prevención de la osteoporosis. Los bifosfonatos son derivados sintéticos del pirofosfato que inhiben la resorción ósea mediada por osteoclastos, por lo que en teoría pueden restablecer el equilibrio entre la formación y la resorción óseas, con una mayor densidad ósea resultante. La disponibilidad del alendronato representa un gran adelanto. Un estudio a 3 años en mujeres que recibieron 10 mg diarios de alendronato y 500 mg de calcio mostró un aumento de casi 9 por ciento en la densidad de la columna lumbar y una reducción del 50 por ciento en la tasa de nuevas fracturas de columna.^{73,74} El alendronato también se ha usado para prevenir la pérdida rápida de hueso en el periodo posmenopáusico inmediato. Aunque aún debe demostrarse su seguridad a largo plazo, este medicamento constituye una alternativa importante para las pacientes que no pueden o no desean recibir estrógenos.⁷⁶

El fluoruro de sodio es otra alternativa no hormonal para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Cuando se administra en una fórmula de liberación lenta con calcio por más de 4 años, este

medicamento induce un aumento de 4 a 5 por ciento por año en la masa ósea vertebral y un efecto ligeramente menor en la cadera.^{77,78} El tratamiento fue más eficaz en pacientes con pérdida mínima de la densidad ósea al inicio del tratamiento, casi eliminando las fracturas nuevas en este grupo de pacientes.

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La discusión sobre los riesgos y beneficios del tratamiento hormonal sustitutivo para la osteoporosis se ha visto influido por las evidencias de que el tratamiento estrogénico a largo plazo tiene un efecto benéfico sobre la incidencia de enfermedad arterial coronaria.

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en mujeres posmenopáusicas. La ausencia relativa de aterosclerosis de la mujer premenopáusica desaparece con la menopausia y, después de su inicio, la mortalidad por infarto del miocardio es más de cuatro veces mayor que la mortalidad combinada por cáncer de mama y endometrio.⁷⁹⁻⁸¹ El aumento posmenopáusico tan acelerado de la enfermedad coronaria puede explicarse en parte por el incremento relativo en la relación entre la lipoproteína de baja densidad (LBD) y la lipoproteína de alta densidad (LAD) en esa época. Sin embargo, los estrógenos tienen otros efectos directos quizá más importantes.⁸² Poseen acción vasodilatadora asociada con aumento en la prostaciclina y el óxido nítrico y un efecto ateroprotector que parece relacionarse con inhibición de la proliferación vascular. Por lo tanto, la decisión sobre la sustitución de estrógenos debe hacerse tomando en cuenta el posible impacto sobre la enfermedad cardiovascular. Muchos estudios de casos y controles, pero no aleatorios, indican que las mujeres posmenopáusicas con sustitución estrogénica tienen alrededor de la mitad del riesgo de complicaciones cardiovasculares ateroscleróticas (angina, infarto al miocardio o muerte) en comparación con las mujeres posmenopáusicas que no reciben estrógenos.⁸³⁻⁸⁵ En la actualidad se realizan varios estudios prospectivos extensos.⁸⁶ Uno de los primeros estudios aleatorios no demostró beneficio cardiovascular en 4 años, un hallazgo intrigante y que aún debe confirmarse.⁸⁷

Los beneficios de los estrógenos sobre la enfermedad cardiovascular se han observado sobre todo en pacientes que toman sólo estrógenos. Debido a que en la actualidad la mayor parte de las pacientes reciben también progestágenos, es importante investigar la influencia del tratamiento combinado sobre las concentraciones de los lípidos.^{88,89} Aunque existe cierta disparidad entre los estudios reportados, parece ser que se conserva el efecto benéfico de los estrógenos de disminuir el colesterol de LBD, y es poco probable que la medroxiprogesterona cíclica reduzca el aumento de colesterol de LAD inducido por estrógenos.⁹⁰ No debe iniciarse tratamiento estrogénico en las pacientes con hipertrigliceridemia por el riesgo de inducir mayor elevación de lípidos y pancreatitis.⁹¹

La principal desventaja de la sustitución hormonal a largo plazo es el riesgo de que los estrógenos aumenten la incidencia de cáncer de mama. Debido a que no existen estudios aleatorios a gran escala, las inferencias se han obtenido de diversas fuentes menos exactas, incluyendo un meta-análisis,⁹² y no existe un consenso respecto a este tema.⁹³ La mayoría de los investigadores consideran que la sustitución con estrógenos por más de 10 años se asocia con un riesgo relativo de alrededor de 1.2 a 1.3, que el uso

simultáneo de progesterona no modifica este riesgo ni a favor ni en contra,^{94,95} y que este mayor riesgo debe tenerse siempre en cuenta en mujeres con historia familiar de la enfermedad.

La administración transdérmica de estrógenos impide el efecto de primer paso en el hígado que ocurre cuando los estrógenos se administran por vía oral. En este sentido, los estrógenos orales tienen un efecto excesivo en el hígado comparado con los tejidos periféricos. Por lo tanto, se prefiere la vía transdérmica para las mujeres que tienen que minimizar las consecuencias hepáticas, como la estimulación excesiva de factores de coagulación. Se ha identificado un mayor riesgo de trombosis venosas como una de las desventajas de los estrógenos orales.⁹⁶ Los estrógenos tópicos parecen ser tan seguros como los orales y pueden tener el mismo efecto para prevenir la osteoporosis.⁹⁷ Los estrógenos tópicos son más caros que los orales, y aunque no existe motivo para pensar que tengan menor impacto sobre la enfermedad cardiovascular, no se ha demostrado su eficacia en estudios a largo plazo.

ALTERNATIVAS PARA EL REMPLAZO DE ESTROGENOS

El tamoxifeno, un antagonista importante del efecto estrogénico, se ha usado por más de 15 años para tratar el cáncer de mama. A pesar de su efecto antiestrogénico en la mama, es agonista estrogénico respecto a la osteoporosis, para modificar la enfermedad coronaria y en la inducción de hiperplasia y neoplasia endometrial. Esta observación clínica, apoyada por gran cantidad de investigaciones, ha modificado en forma dramática el conocimiento de cómo actúan los estrógenos.^{98,99} Los estrógenos usan por lo menos dos receptores y sus acciones se modifican de modo importante por varios moduladores y coactivadores. Ultimamente se han sintetizado compuestos dirigidos a minimizar algunos de los efectos naturales de las hormonas. El primero de estos moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (MSRE) en autorizarse fue el raloxifeno, que actúa como un antagonista en la mama y el útero y como un agonista en el hueso y quizá en el corazón. Aunque no puede aún especificarse el papel relativo del raloxifeno, ciertamente está a la vanguardia de los nuevos agentes que pronto estarán disponibles para el clínico.

Los bifosfonatos, como el alendronato, y los MSRE, como el raloxifeno, son alternativas aceptadas en lugar de sustitución con estrógenos en el tratamiento de la osteoporosis (ver antes). Sin embargo, incluso más atractivas son las estrategias de prevención.^{64,100} Estas incluyen alcanzar una masa ósea óptima en la infancia, adolescencia y edad adulta inicial por medio de ejercicio e ingesta de calcio adecuados (por lo menos 1,000 mg/día) y evitar el tabaquismo y el uso excesivo de alcohol. Después de la menopausia son importantes la actividad física y una mayor ingesta de calcio (1,500 mg/día).

RESUMEN DEL TRATAMIENTO ESTROGENICO DURANTE LA MENOPAUSIA

Existen pocas circunstancias en la medicina que rivalicen con el tratamiento hormonal posmenopáusico respecto a obtener un consentimiento informado por la paciente. Este tema se conoce bien, los objetivos del tratamiento son comprensibles, los riesgos y beneficios pueden describirse en términos accesibles y no existe urgencia. Sin embargo, las diversas posibilidades y recomendaciones hacen muy difícil, incluso

para una persona bien informada, tomar una decisión. La siguiente sección es un enfoque de análisis que el autor ha encontrado útil y que considera que cualquier paciente puede usar.

El aumento en la longevidad humana da lugar a que muchas mujeres vivan un tercio o más de su vida sin progesterona y estrógenos naturales.⁸³ El estado de deficiencia de estrógenos producido por la menopausia tiene consecuencias a corto plazo (bochornos), a mediano plazo (atrofia vaginal) y a largo plazo (osteoporosis), que pueden aliviarse o prevenirse con la reposición de estrógenos. El tratamiento hasta por 2 años, sobre todo si se acompaña de desprendimiento endometrial inducido por progestágenos, entraña un riesgo mínimo y, en ausencia de alguna contraindicación como cáncer de mama, puede prescribirse tan pronto como la mujer lo decida.

El uso profiláctico de estrógenos a largo plazo contra la osteoporosis es una situación muy diferente. Existe la posibilidad de un tratamiento eficaz y económico que disminuye el riesgo de fracturas a la mitad y que en forma simultánea reduce el riesgo relativo de enfermedad coronaria. Se requiere tratamiento combinado con progestágenos para evitar la hiperplasia y neoplasia endometriales, pero los nuevos programas que emplean progestágenos continuos en dosis bajas pueden evitar o limitar la hemorragia menstrual.

Las pacientes pueden ser ayudadas a tomar la decisión de recibir un tratamiento preventivo prolongado si conocen la epidemiología de los riesgos y beneficios en términos semicuantitativos. El autor sugiere describir un espectro de las candidatas a tratamiento estrogénico sustitutivo, desde las que se beneficiarán más hasta aquéllas en las que el beneficio será el menor [*ver tabla 1*]. Por ejemplo, una mujer blanca, sedentaria y delgada, cuyo útero ha sido extirpado estará en un extremo del espectro, mientras que una mujer afroamericana obesa, físicamente activa y con antecedente de trombosis venosa profunda y una hermana con cáncer de mama estará en el otro extremo. La mujer blanca tiene mayor probabilidad de desarrollar osteoporosis y menor riesgo respecto a los efectos adversos de los estrógenos. Por el contrario, la mujer afroamericana tiene mucho menos riesgo de fractura y más peligro por los efectos adversos de los estrógenos.

Además de este panorama general, otros dos aspectos médicos importantes pueden tener relevancia.⁸² Si el individuo tiene historia familiar o un perfil de riesgo personal para enfermedad arterial coronaria, la reducción relacionada con los estrógenos en el riesgo relativo proporciona una justificación para la sustitución hormonal a largo plazo. Por el contrario, la historia familiar de cáncer de mama, en especial en familiares directos, es un factor negativo. El alendronato es especialmente atractivo para estas pacientes. Para las mujeres en situación dudosa la densitometría ósea de la columna puede ser muy útil para tomar una decisión. En todos los casos debe evitarse el tabaquismo, realizar ejercicios de carga moderados e ingerir 1,500 mg de calcio como medidas preventivas.

Anticoncepción

ANTICONCEPTIVOS ORALES

Más de 50 millones de mujeres en el mundo utilizan anticonceptivos orales. Esto constituye el experimento farmacológico legal, aunque no controlado, más grande de la historia.

Los anticonceptivos orales se componen de estrógenos sintéticos y progestágenos; varían en la dosis, en el porcentaje entre ambos componentes y en los esquemas prescritos.^{101,102} Evitan el embarazo principalmente por suprimir la secreción de gonadotropinas por la hipófisis. Esta supresión inhibe el desarrollo del folículo dominante y el aumento en los estrógenos que en condiciones normales estimula la secreción máxima de LH y la ovulación. Mecanismos adicionales incluyen alteraciones en el moco cervical e inhibición de la implantación del óvulo fecundado. Si estos medicamentos se toman sin error, su eficacia casi es perfecta; empíricamente, los anticonceptivos orales tienen los índices más bajos de embarazo que cualquier otro anticonceptivo utilizado.¹⁰³

Los anticonceptivos orales combinados que contienen estrógenos y progestágenos reducen el riesgo de cáncer endometrial y ovárico hasta en un 50 por ciento. La incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica se reduce en forma semejante. De igual forma, también mejoran muchos trastornos menstruales menores: las mujeres presentan menos anemia ferropénica (porque la menstruación es menos abundante), los ciclos son más regulares y hay menos menometrorragias, disminuye la presencia de quistes funcionales ováricos y se reduce la dismenorrea y la tensión premenstrual. La incidencia de lesiones mamarias benignas es menor y, a pesar de las controversias, parece no haber un aumento en la incidencia de cáncer de mama, incluso después de 15 a 20 años de seguimiento, en pacientes que tomaron anticonceptivos en el pasado o en la actualidad, incluyendo las mujeres con lesiones mamarias benignas o con antecedentes familiares de cáncer de mama.

Desde un punto de vista general, los anticonceptivos orales son casi ideales y su principal problema es la toxicidad.¹⁰⁴ La mayoría de las evidencias asociadas con aumento en la enfermedad coronaria derivan de la era en que contenían cantidades importantes de estrógenos. En las mujeres que toman píldoras con 35 mg o menos de etinil estradiol no parece existir aumento significativo en los eventos coronarios, excepto en un grupo: las mujeres mayores de 35 años que fuman más de 15 cigarrillos al día tienen mayor riesgo de infarto del miocardio. Existe también la preocupación de que la combinación de anticonceptivos orales y cirugía predispongan a trombosis arterial. Las pacientes que usan anticonceptivos orales tienen mayor agregación plaquetaria y niveles aumentados de muchas proteínas, incluyendo varios factores de la coagulación, principalmente factor XII. Estos datos sugieren un estado hipercoagulable inducido por los anticonceptivos orales, aunque las pruebas de coagulación in vitro no han demostrado alteraciones consistentes. Puede existir algún defecto vascular intrínseco importante. Esta pequeña tendencia a inducir hipercoagulabilidad interacciona con la deficiencia heredada del factor V (Leiden) para producir un riesgo significativo de trombosis venosa profunda. En estas pacientes deben evitarse los anticonceptivos orales.¹⁰⁵

El componente progestágeno de los anticonceptivos orales también es importante. La hipertensión arterial, la intolerancia a la glucosa, la disminución de la LAD y el aparente incremento en los eventos

ateroscleróticos se han relacionado con la dosis de progestágenos proporcionada en los anticonceptivos orales combinados con dosis bajas de estrógenos. Sin embargo, una comparación entre mujeres que usaron anticonceptivos orales y las que no, no encontró diferencia global en la mortalidad después de 12 años de seguimiento.¹⁰⁶

La anticoncepción postcoito de emergencia no ha tenido mucho éxito en Estados Unidos. Una tableta que contiene 100 mg de etinilestradiol y 0.5 mg de levonorgestrel, administrada en dos ocasiones, la primera en las primeras 72 horas después del coito y de nuevo 12 horas después, tiene una eficacia de alrededor del 75 por ciento para evitar un embarazo.^{107,108}

Recomendaciones

Se han resumido ya los riesgos y beneficios del tratamiento con anticonceptivos orales; las recomendaciones que se dan a continuación son consecuencias de toda la información que ha aparecido al respecto.

1. Los anticonceptivos orales son la forma más eficaz de anticoncepción conocida; por esta y otras muchas razones, muchas mujeres jóvenes los prefieren. Ambos componentes hormonales se asocian con un riesgo pequeño pero definitivo de producir enfermedades cardiovasculares; las usuarias potenciales deberán estar conscientes de estos hechos. En mujeres asintomáticas menores de 35 años el riesgo no es un impedimento para utilizarlos, pero deberán considerarse como aditivos a otros factores de riesgo coronario como hipercolesterolemia, hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo intenso o historia familiar de enfermedad coronaria en individuos jóvenes. La suspensión de los anticonceptivos orales y el uso de otro método alternativo y eficaz deberá considerarse en el manejo de la hipertensión o en estados de intolerancia a la glucosa; el uso de estos medicamentos por arriba de los 35 años deberá ser desalentado, particularmente en mujeres que fuman, o al menos valorado en conjunto por el médico y la paciente. Es interesante que el uso de anticonceptivos orales parece disminuir espontáneamente entre las mujeres de este grupo de edad.
2. Existen ciertas enfermedades o situaciones en las que la prescripción de los anticonceptivos orales está totalmente contraindicada, incluyendo trastornos trombóticos, diagnóstico sospechoso o confirmado de una tumoración dependiente de estrógenos (v.gr., mama o útero), insuficiencia hepática, embarazo, sangrado vaginal anormal sin diagnóstico, ictericia asociada al embarazo e hiperlipidemia.
3. En muchos otros trastornos la contraindicación relativa deberá ser evaluada individualmente y el uso de anticonceptivos deberá investigarse con cuidado.
4. A causa del aparente incremento en las trombosis arteriales después de la cirugía electiva, se recomienda que los anticonceptivos orales sean suspendidos al menos un mes antes de alguna cirugía.¹⁰⁹
5. ¿Qué anticonceptivo deberá utilizarse? En el pasado el concepto de individualizar la selección del

anticonceptivo era muy discutido; en la actualidad, el uso de compuestos con bajo contenido de estrógenos tiene prioridad sobre cualquier otra consideración. La dosis de estrógenos no debe ser mayor de 50 µg, siendo preferible una dosis de 35 µg. En general, puede intentarse cualquier preparación con bajo contenido de estrógenos. En pacientes con acné o hirsutismo puede ser preferible el norgestrel en lugar de la noretindrona como el agente progestágeno.

Amenorrea pospíldora

A pesar de la popularidad previa del término amenorrea pospíldora, este síndrome no parece existir.¹¹⁰ La función menstrual se reanuda dentro de los 2 primeros meses después de suspender los anticonceptivos orales, pero pueden transcurrir hasta 6 meses para que se restablezca la función normal. El diagnóstico diferencial y la evaluación de una mujer con amenorrea que ha suspendido los anticonceptivos orales, deberá seguir el método descrito con anterioridad [*ver antes*, Trastornos de la menstruación: amenorrea secundaria]. Los problemas funcionales y el embarazo serán un poco más frecuentes que en otras series al azar de pacientes con amenorrea secundaria.

IMPLANTES ANTICONCEPTIVOS

Los implantes de levonorgestrel inyectados en forma subdérmica constituyen el primer adelanto importante en los métodos de anticoncepción disponibles en los Estados Unidos en más de 20 años.¹¹¹ Con este sistema se implantan seis cápsulas bajo la piel del brazo que liberan en forma gradual y eficaz progestágenos a la circulación. La frecuencia de embarazos es menos que con cualquier otra forma de anticoncepción no quirúrgica y los efectos colaterales son mínimos. Con el implante, la paciente no tiene que recordar tomar la píldora cada día y el efecto anticonceptivo persiste durante 5 años. Los patrones de hemorragia varían, dos tercios de las pacientes tienen ciclos irregulares durante el primer año, pero después de ese tiempo la mayoría de las mujeres se regularizan.^{112,113} Al retirar el implante se elimina el efecto anticonceptivo. Las dificultades para retirar el implante han constituido una limitación para la aceptación de esta forma de anticoncepción.¹¹⁴

CONTRACEPCION

Después de su introducción exitosa en el extranjero, el antagonista de progesterona mifepristone (RU 486) ha demostrado ser eficaz en los Estados Unidos para la inducción de abortos del primer trimestre.¹¹⁵ El medicamento se administra hasta 2 meses después del inicio de la amenorrea. Al interferir con la acción de la progesterona, previene o revierte la implantación. El contenido uterino se evacúa con el uso oral o vaginal de un análogo de prostaglandina.

SUPRESION DE GONADOTROPINAS

Análogos de gonadotropina

Los análogos sintéticos del decapeptido GnRH han abierto nuevas posibilidades de manejo para los trastornos de la reproducción humana. Los pulsos cortos de análogos activos son útiles en estudios diagnósticos, pero las aplicaciones terapéuticas son todavía más importantes. La administración pulsátil de agentes de acción corta puede inducir ovulación en la mayoría de las pacientes hipogonadotrópicas. La administración intramuscular de análogos de acción prolongada provoca un efecto antigonadotrópico que puede emplearse en lesiones dependientes de estrógenos, como los fibroides, para inducir un estado hipogonadal que alivie el SPM severo, para provocar anticoncepción y para eliminar el ambiente estrogénico en el que se produjo alguna enfermedad concomitante. Es poco probable que los internistas empleen estos tratamientos especializados, pero deben conocer su existencia.

Reconocimientos

Figura 1 Andy Christie.

Figura 2 a 7 Al Miller.

Bibliografía

1. Carr BR: Disorders of the ovary and female reproductive tract. Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Kronenberg H, Larson PR, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998, p 751
2. Hayes FJ, Hall JE, Boepple PA, et al: Differential control of gonadotropin secretion in the human: endocrine role of inhibin. J Clin Endocrinol Metab 83:1835, 1998
3. Parsons AK: The effect of age on the menstrual cycle. Seminars in Reproductive Endocrinology 9:176, 1991
4. Kulin HE, Reiter EO: Managing the patient with a delay in pubertal development. Endocrinologist 2:231, 1992
5. Grumbach MM, Conte FA: Disorders of sex differentiation. Williams Textbook of Endocrinology, 9th ed. Kronenberg H, Larson PR, Eds. WB Saunders Co, Philadelphia, 1998, p 1303
6. Griffin JE: Androgen resistance-the clinical and molecular spectrum. N Engl J Med 326:611, 1992

7. Henzl MR: Gonadotropin-releasing hormone and its analogues: from laboratory to bedside. Clin Obstet Gynecol 36:617, 1993
8. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW: et al: Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications. Ann Intern Med 129:229, 1998
9. Filicori M, Flamigni C, Dellai P, et al: Treatment of anovulation with pulsatile gonadotropin-releasing hormone: prognostic factors and clinical results in 600 cycles. J Clin Endocrinol Metab 79:1215, 1994
10. Conn PM, Crowley WF Jr: Gonadotropin-releasing hormone and its analogs. Annu Rev Med 45:391, 1994 [PMID 8198390]
11. Prior JC, Vigna YM: Ovulation disturbances and exercise training. Clin Obstet Gynecol 34:180, 1991 [PMID 2025968]
12. Nattiv A, Agostini R, Drinkwater B, et al: The female athlete triad: the inter-relatedness of disordered eating, amenorrhea, and osteoporosis. Clin Sports Med 13:405, 1994 [PMID 8013041]
13. Marshall LA: Clinical evaluation of amenorrhea in active and athletic women. Clin Sports Med 13:371, 1994
14. Biller BMK, Klibanski A: Amenorrhea and osteoporosis. Endocrinologist 1:294, 1991
15. De Cree C: Sex steroid metabolism and menstrual irregularities in the exercising female: a review. Sports Med 25:369, 1998
16. Drinkwater BL, Nilson K, Ott S, et al: Bone mineral density after resumption of menses in amenorrhoeic athletes. JAMA 256:380, 1986 [PMID 3723725]

17. Rebar RW, Cedars MI: Hypergonadotropic forms of amenorrhea in young women. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:173, 1992 [PMID 1576980]
18. Lieman H, Santoro N: Premature ovarian failure: a modern approach to diagnosis and treatment. *Endocrinologist* 7:314, 1997
19. Hoek A, Schoemaker J, Drexhage HA: Premature ovarian failure and ovarian autoimmunity. *Endocr Rev* 18:107, 1997 [PMID 9034788]
20. Jordan J, Craig K, Clifton DK, et al: Luteal phase defect: the sensitivity and specificity of diagnostic methods in common clinical use. *Fertil Steril* 62:54, 1994 [PMID 8005304]
21. Cowan BD, Morrison JC: Management of abnormal genital bleeding in girls and women. *N Engl J Med* 324:1710, 1991 [PMID 2034248]
22. Chuong CJ, Brenner PF: Management of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 175:787, 1996 [PMID 8828563]
23. Wathen PI, Henderson MC, Witz CA: Abnormal uterine bleeding. *Med Clin North Am* 79:329, 1995 [PMID 7877394]
24. Shaw RW: Assessment of medical treatments for menorrhagia. *Br J Obstet Gynaecol* 101(suppl 11):15, 1994
25. Fox R, Hull M: Ultrasound diagnosis of polycystic ovaries. *Ann NY Acad Sci* 687:217, 1993 [PMID 8323175]
26. Crowley WF Jr, Hall JE, Martin KA, et al: An overview of the diagnostic considerations in polycystic ovarian syndrome. *Ann NY Acad Sci* 687:235, 1993 [PMID 8323178]
27. Hayes FJ, Taylor AE, Martin KA, et al: Use of a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a physiologic probe in polycystic ovary syndrome: assessment of neuroendocrine and androgen dynamics. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2343, 1998 [PMID 9661606]

28. Ehrmann DA, Barnes RB, Rosenfield RL: Polycystic ovary syndrome as a form of functional ovarian hyperandrogenism due to dysregulation of androgen secretion. *Endocr Rev* 16:322, 1995 [PMID 7671850]
29. Azziz R, Black V, Hines GA, et al: Adrenal androgen excess in the polycystic ovary syndrome: sensitivity and responsiveness of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2317, 1998 [PMID 9661602]
30. Barbieri RL: Hyperandrogenism, insulin resistance and acanthosis nigricans: 10 years of progress. *J Reprod Med* 39:327, 1994
31. Dunaif A: Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocr Rev* 18:774, 1997
32. The polycystic ovary, Kazer RR, Ed. *Semin Reprod Endocrinol* 15(3):1997
33. Legro RS, Finegood D, Dunaif A: A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2694, 1998 [PMID 9709933]
34. Apter D, Bützow T, Laughlin GA, et al: Accelerated 24-hour luteinizing hormone pulsatile activity in adolescent girls with ovarian hyperandrogenism: relevance to the developmental phase of polycystic ovarian syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 79:119, 1994 [PMID 8027216]
35. Goldzieher JW, Young RL: Selected aspects of polycystic ovarian disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 21:141, 1992 [PMID 1533584]
36. Burkman RT Jr: The role of oral contraceptives in the treatment of hyperandrogenic disorders. *Am J Med* 98(suppl 1A):130S, 1995
37. Freeman EW: Premenstrual syndrome: current perspectives on treatment and etiology. *Curr Opin Obstet Gynecol* 9:147, 1997

38. Mortola JF: Premenstrual syndrome. *Curr Ther Endocrinol Metab* 6:251, 1997
39. Mortola JF: A risk-benefit appraisal of drugs used in the management of premenstrual syndrome. *Drug Saf* 10:160, 1994
40. Steiner M, Steinberg S, Stewart D, et al: Fluoxetine in the treatment of premenstrual dysphoria. *N Engl J Med* 332:1529, 1995 [PMID 7739706]
41. Rubinow DR, Schmidt PJ: The treatment of premenstrual syndrome-forward into the past (editorial). *N Engl J Med* 332:1574, 1995 [PMID 7739713]
42. Mortola JF, Gorton L, Fischer U: Successful treatment of severe premenstrual syndrome by combined use of gonadotropin-releasing hormone agonist and estrogen/progestin. *J Clin Endocrinol Metab* 71:252A, 1991
43. Schwartzman RA, Cidlowski JA: Apoptosis: the biochemistry and molecular biology of programmed cell death. *Endocr Rev* 14:133, 1993 [PMID 8325248]
44. Snieder H, MacGregor AJ, Spector TD: Genes control the cessation of a woman's reproductive life: a twin study of hysterectomy and age at menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 83:1875, 1998 [PMID 9626112]
45. Treloar SA, Do KA, Martin NG: Genetic influences on the age at menopause. *Lancet* 352:1084, 1998 [PMID 9798581]
46. Prior JC: Perimenopause: the complex endocrinology of the menopausal transition. *Endocr Rev* 19:397, 1998
47. Kronenberg F: Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 592:52, 1990
48. Oldenhave A: Pathogenesis of climacteric complaints: ready for the change? *Lancet* 343:649, 1994

49. Judd HL: Transdermal estradiol: a potentially improved method of hormone replacement. *J Reprod Med* 39:343, 1994
50. Lufkin EG, Ory SJ: Relative value of transdermal and oral estrogen therapy in various clinical situations. *Mayo Clin Proc* 69:131, 1994 [PMID 8309263]
51. Loprinzi CL, Michalak JC, Quella SK, et al: Megestrol acetate for the prevention of hot flashes. *N Engl J Med* 331:347, 1994 [PMID 8028614]
52. Miodrag A, Castleden CM, Vallance TR: Sex hormones and the female urinary tract. *Drugs* 34:491, 1988
53. Nachtigall LE: Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 61:178, 1994
54. Heaney RP: Osteoporosis at the end of the century. *West J Med* 154:106, 1991
55. Riggs BL: Overview of osteoporosis. *West J Med* 154:63, 1991
56. Manolagas SC, Jilka RL: Bone marrow, cytokines, and bone remodeling: emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 332:305, 1995 [PMID 7816067]
57. Marcus R: Skeletal aging: understanding the functional and structural basis of osteoporosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 2:53, 1991
58. Marcus R: Understanding osteoporosis. *West J Med* 155:53, 1991
59. Cooper C, Melton LJ III: Epidemiology of osteoporosis. *Trends in Endocrinology and Metabolism* 3:224, 1992

60. Heaney RP: Bone mass, bone loss, and osteoporosis (editorial). *Ann Intern Med* 128: 313, 1998

61. Ettinger B, Pressman A, Sklarin P, et al: Associations between low levels of serum estradiol, bone density, and fractures among elderly women: the study of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 83:2239, 1998 [PMID 9661589]

62. Cummings SR, Browner WS, Bauer D, et al: Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *N Engl J Med* 339:733, 1998

63. Marcus R: New perspectives on the skeletal role of estrogen (editorial). *J Clin Endocrinol Metab* 83:2236, 1998

64. National Osteoporosis Foundation: Physician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. National Osteoporosis Foundation, Washington, DC, 1998

65. Heaney RP: Nutritional factors in osteoporosis. *Annu Rev Nutr* 13:287, 1993

66. Gilsanz V, Roe TF, Mora S, et al: Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 325:1597, 1991 [PMID 1944449]

67. Ott SM: Bone density in adolescents. *N Engl J Med* 325:1646, 1991

68. Kleerekoper M: Extensive personal experience: the clinical evaluation and management of osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 80:757, 1995

69. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC: Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 15:275, 1994 [PMID 8076582]

70. Girasole G, Jilka RL, Passeri G, et al: 17 β -Estradiol inhibits interleukin-6 production by bone marrow-derived stromal cells and osteoblasts in vitro: a potential mechanism for the antiosteoporotic effect of estrogens. *J Clin Invest* 89:883, 1992 [PMID 1541679]

71. Evans MP, Fleming KC, Evans JM: Hormone replacement therapy: management of common problems. *Mayo Clin Proc* 70:800, 1995 [PMID 7630222]
72. Bilezikian JP: Major issues regarding estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *Journal of Women's Health* 3:273, 1994
73. Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, et al: Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 333: 1437, 1995 [PMID 7477143]
74. Sambrook PN: The treatment of postmenopausal osteoporosis (editorial). *N Engl J Med* 333:1495, 1995
75. McClung M, Clemmesen B, Daifotis A, et al: Alendronate prevents postmenopausal bone loss in women without osteoporosis. *Ann Intern Med* 128:253, 1998 [PMID 9471927]
76. Reginster JY, Meurmans L, Zegels B, et al: The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 129:1, 1998 [PMID 9652994]
77. Pak CYC, Sakhaee K, Adams-Huet B, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. *Ann Intern Med* 123:401, 1995
78. Kleerekoper M: Osteoporosis and the primary care physician: time to bone up (editorial). *Ann Intern Med* 123:466, 1995
79. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, et al: Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 316:1105, 1987 [PMID 3574358]
80. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC: Menopause and heart disease: a review. *Ann NY Acad Sci* 592:193, 1990 [PMID 2197944]

81. Skafar DF, Xu R, Morales J, et al: Clinical review 91: female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Clin Endocrinol Metab* 82:3913, 1997 [PMID 9398686]
82. Mendelsohn ME, Karas RH: Estrogen and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol* 9:619, 1994 [PMID 7987043]
83. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, et al: Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 117:1016, 1992 [PMID 1443971]
84. Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC, et al: Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 325:756, 1991 [PMID 1870648]
85. Stampfer MJ, Colditz GA: Estrogen replacement therapy and coronary heart disease: a quantitative assessment of the epidemiologic evidence. *Prev Med* 20:47, 1991 [PMID 1826173]
86. Wren BG: Megatrials of hormone replacement therapy. *Drugs Aging* 12:343, 1998
87. Hulley S, Grady D, Bush T, et al: Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 280:605, 1998
88. Gambrell RD Jr, Teran A-Z: Changes in lipids and lipoproteins with long-term estrogen deficiency and hormone replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 165:307, 1991 [PMID 1872331]
89. Crook D, Cust MP, Gangar KF, et al: Comparison of transdermal and oral estrogen-progestin replacement therapy: effects on serum lipids and lipoproteins. *Am J Obstet Gynecol* 166:950, 1992 [PMID 1550171]
90. The Writing Group for the PEPI Trial: Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 273:199, 1995
91. Glueck CJ, Lang J, Hamer T, et al: Severe hypertriglyceridemia and pancreatitis when estrogen replacement therapy is given to hypertriglyceridemic women. *J Lab Clin Med* 123:59, 1994 [PMID 8288962]
92. Steinberg KK, Thacker SB, Smith SJ, et al: A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 265:1985, 1991 [PMID 1826136]
93. Barrett-Connor E: Postmenopausal estrogen and the risk of breast cancer. *Ann Epidemiol* 4:177, 1994
94. Colditz GA, Hankinson SE, Hunter DJ, et al: The use of estrogens and progestins and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *N Engl J Med* 332:1589, 1995 [PMID 7753136]

95. Davidson NE: Hormone-replacement therapy breast versus heart versus bone (editorial). *N Engl J Med* 332:1638, 1995
96. Lidegaard O, Edstrom B, Kreiner S: Oral contraceptives and venous thromboembolism-a case-control study. *Contraception* 57:291, 1998 [PMID 9673836]
97. Lufkin EG, Wahner HW, O'Fallon WM, et al: Treatment of postmenopausal osteoporosis with transdermal estrogen. *Ann Intern Med* 117:1, 1992 [PMID 1534476]
98. MacGregor JI, Jordan VC: Basic guide to the mechanisms of antiestrogen action. *Pharmacological Rev* 50:151, 1998
99. Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, et al: Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 337:1641, 1997 [PMID 9385122]
100. Kulak CA, Bilezikian JP: Osteoporosis: preventive strategies. *Int J Fertil Womens Med* 43:56, 1998 [PMID 9609204]
101. Goodman AL: The biochemistry of oral contraceptive steroids. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 7:199, 1989
102. Foster DC: Low-dose monophasic and multiphasic oral contraceptives: a review of potency, efficacy, and side effects. *Seminars in Reproductive Endocrinology* 7:205, 1989
103. Anand Kumar TC: The value and use of different contraceptive methods. *Hum Reprod* 9(suppl 2):1, 1994
104. Kost K, Forrest JD, Harlap S: Comparing the health risks and benefits of contraceptive choice. *Fam Plann Perspect* 23:55, 1991
105. Price DT, Ridker PM: Factor V Leiden mutation and the risks for thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 127:895, 1997 [PMID 9382368]
106. Colditz GA: Oral contraceptive use and mortality during 12 years of follow-up: the Nurses' Health Study. *Ann Intern Med* 120:821, 1994
107. Glasier A: Emergency postcoital contraception. *N Engl J Med* 337:1058, 1997
108. Grimes DA: Emergency contraception-expanding opportunities for primary prevention (editorial). *N Engl J Med* 337:1078, 1997

109. Robinson GE, Burren T, Mackie IJ, et al: Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. *BMJ* 302:269, 1991 [PMID 1998792]
110. Archer DF, Thomas RL: The fallacy of the postpill amenorrhea syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 24:943, 1981 [PMID 6793275]
111. Sivin I, Alvarez F, Mishell DR Jr, et al: Contraception with two levonorgestrel rod implants: a 5-year study in the United States and Dominican Republic. *Contraception* 58:275, 1998 [PMID 9883382]
112. Shoupe D, Mishell DR Jr, Bopp BL, et al: The significance of bleeding patterns in Norplant implant users. *Obstet Gynecol* 77:256, 1991 [PMID 1899135]
113. Shoupe D, Mishell DR Jr: Norplant: subdermal implant system for long-term contraception. *Am J Obstet Gynecol* 160:1286, 1990
114. Hatcher RA, Trussell J: Contraceptive implants and teenage pregnancy (editorial). *N Engl J Med* 331:1229, 1994 [PMID 7935666]
115. Spitz IM, Bardin CW, Benton L, et al: Early pregnancy termination with mifepristone and misoprostol in the United States. *N Engl J Med* 338:1241, 1998 [PMID 9562577]
116. Filicori M, Santoro N, Merriam GR, et al: Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 62:1136, 1986 [PMID 3084534]
117. Lenton DM, de Kretser DM, Woodward AJ, et al: Inhibin concentrations throughout the menstrual cycles of normal, infertile, and older women compared with those during spontaneous conception cycles. *J Clin Endocrinol Metab* 73:1180, 1991

Figuras

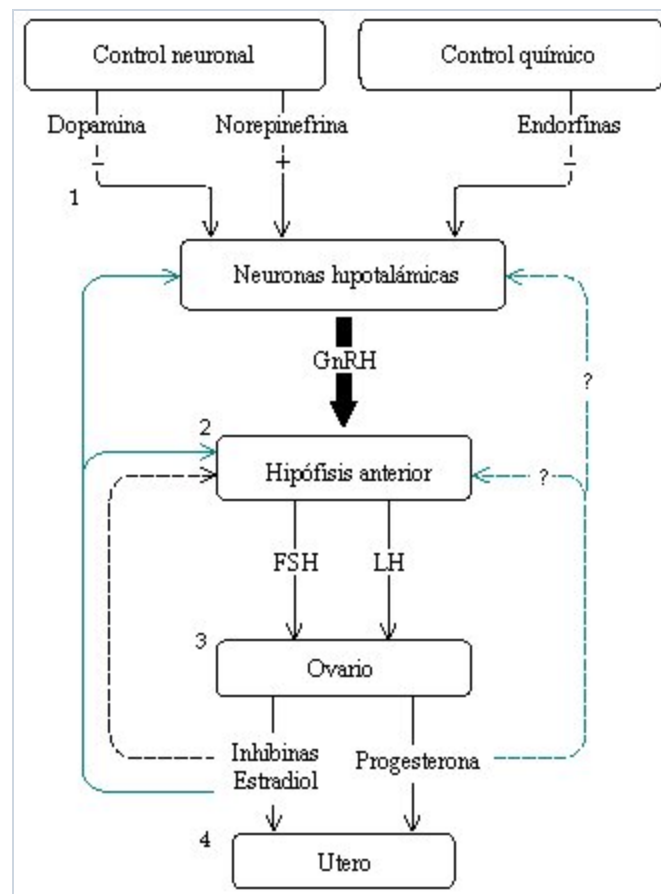


Figura 1 Sistema reproductor femenino El sistema reproductor femenino está compuesto por cuatro niveles: (1) el hipotálamo, donde se origina la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), (2) la hipófisis, fuente de las gonadotropinas (hormona folículo estimulante [FSH] y hormona luteinizante [LH], (3) el ovario, productor de estrógenos y progesterona, y (4) el útero, órgano blanco de las hormonas esteroides. Se ha demostrado la existencia de un sistema de retroalimentación positiva, sobre la unidad hipotálamo-hipofisiaria, para el estradiol (flechas azules) y se ha postulado la existencia de otro sistema para la progesterona (flechas azules interrumpidas). El efecto del estradiol es paradójico, el incremento en sus niveles a la mitad del ciclo produce estimulación de la secreción de FSH y LH, pero los niveles elevados en forma crónica suprimen la secreción de FSH. Las inhibinas (flechas negras interrumpidas) son hormonas proteicas que actúan directamente sobre la hipófisis anterior para inhibir la síntesis y liberación de la FSH. Formas moleculares alternativas, llamadas activinas, estimulan la liberación de gonadotropinas, pero su significado fisiológico no es claro.

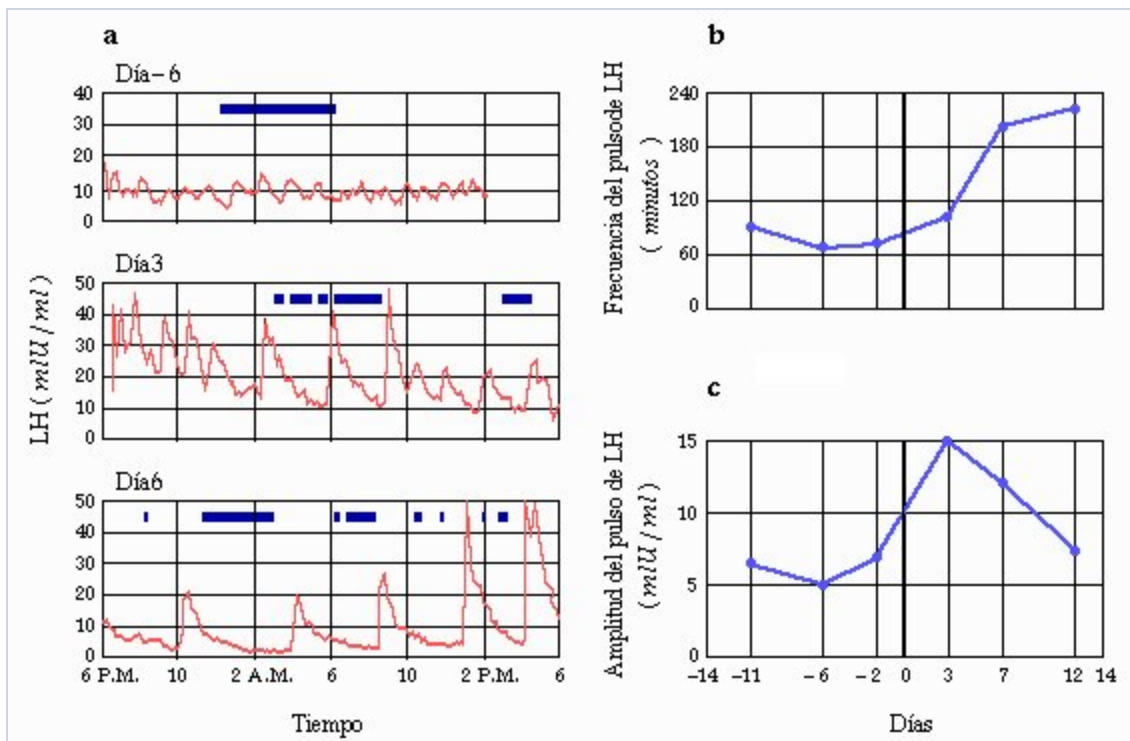


Figura 2 Secreción de LH (a) En las mujeres la LH es secretada en pulsos en respuesta a la secreción pulsátil durante las diferentes fases del ciclo menstrual. (Las barras indican los intervalos de sueño. El día 0 es el de la ovulación.) (b) Los pulsos ocurren aproximadamente cada hora u hora y media en la fase folicular y alrededor de cada 2 a 6 horas en la fase lútea. (c) La amplitud de los pulsos también aumenta en forma notable después de la ovulación. 116

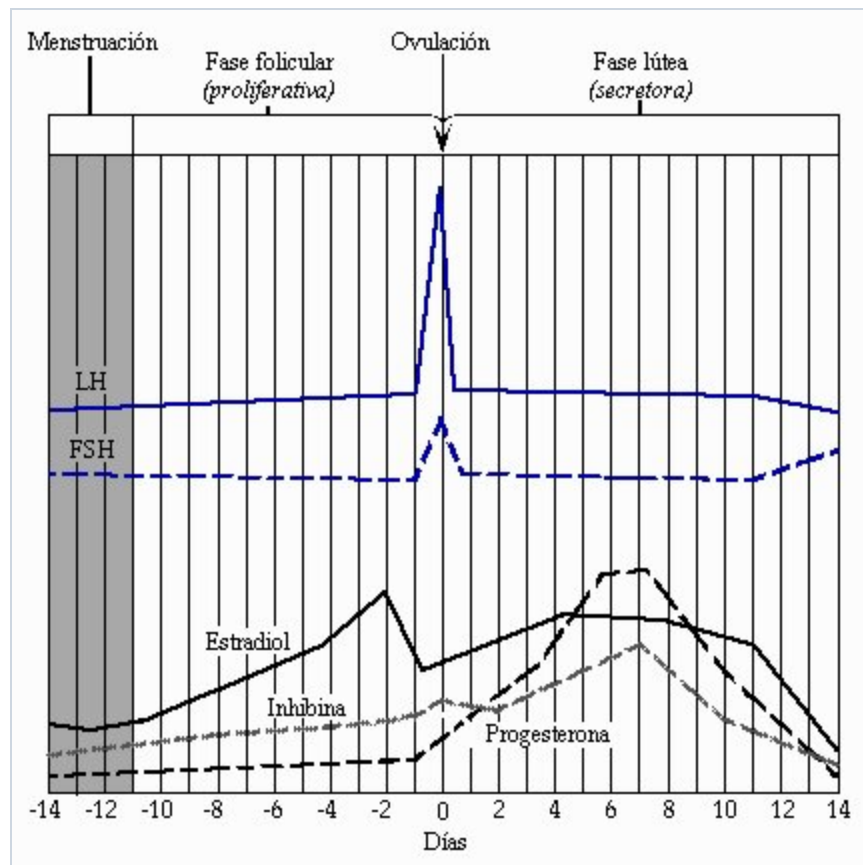


Figura 3 Ciclo menstrual ideal En esta figura, que representa un ciclo menstrual ideal, se muestran los niveles de ambas gonadotropinas, FSH y LH, así como de las dos hormonas ováricas. Ambas gonadotropinas, LH (línea azul) y FSH (línea azul discontinua) muestran un incremento súbito a la mitad del ciclo precediendo a la ovulación. El estradiol (línea negra continua) presenta dos picos, el primero de ellos ejerce una retroalimentación positiva sobre las gonadotropinas. La progesterona (línea negra discontinua) se incrementa lentamente, presentando un pico después de la ovulación, en la fase lútea, conforme se prepara la pared uterina para la implantación. También se muestran los valores de la inhibina (curva gris discontinua), una hormona peptídica producida por las células de la granulosa del ovario, pero su significado clínico no se conoce del todo. 117

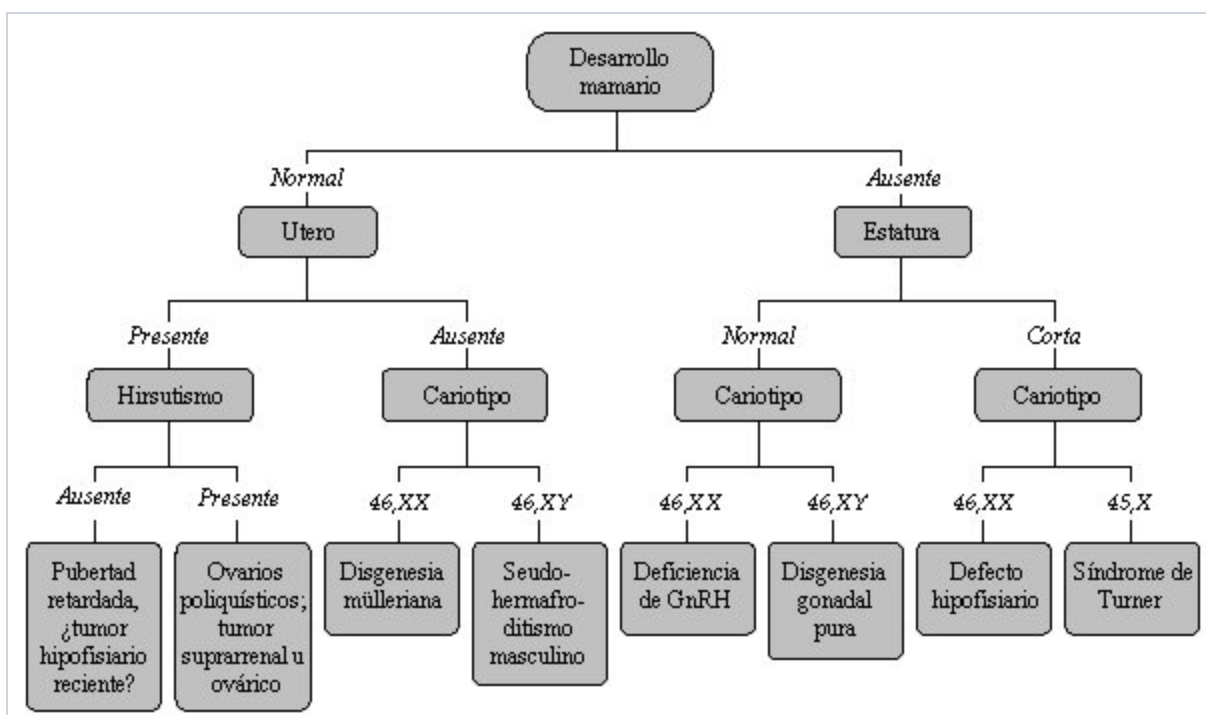


Figura 4 Evaluación de amenorrea primaria Algoritmo que ilustra el procedimiento de evaluación para la amenorrea primaria.

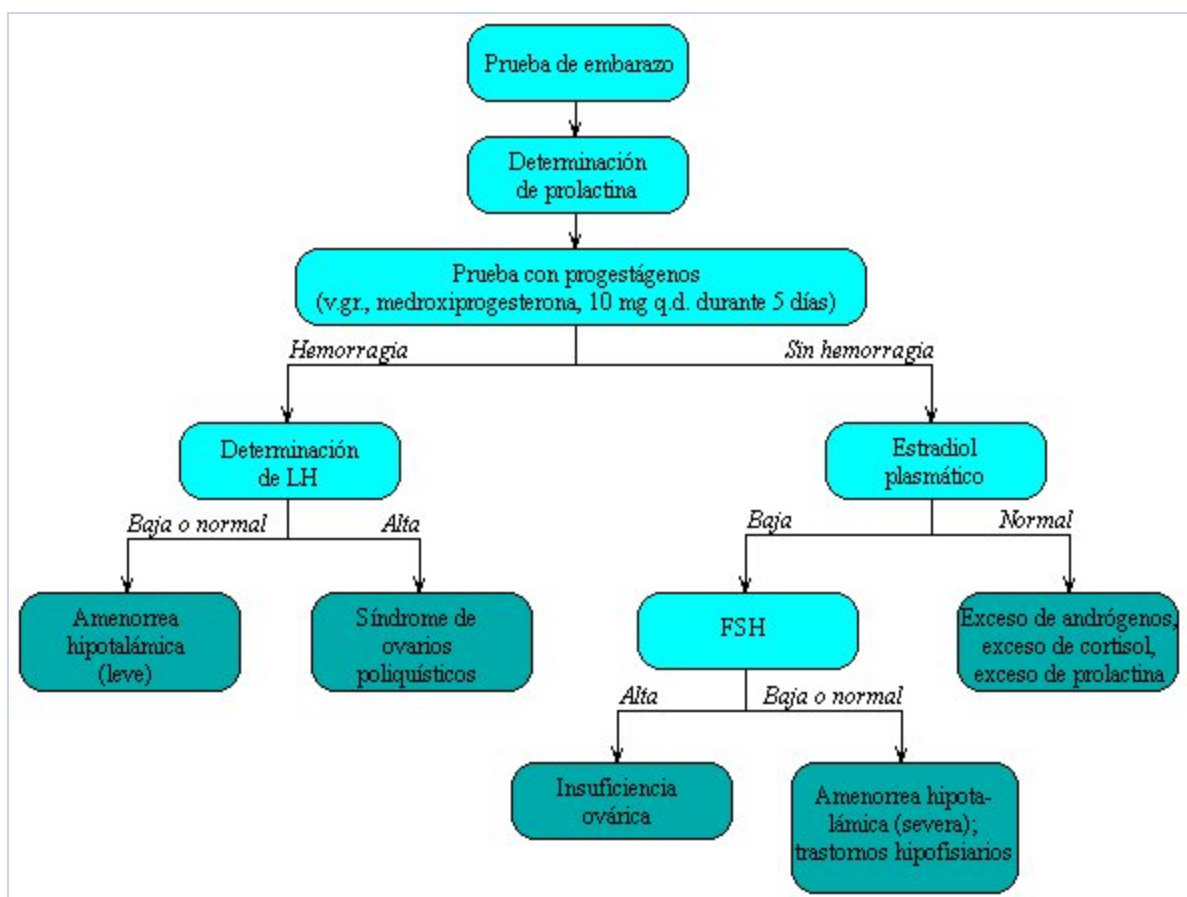


Figura 5 Diagnóstico de la amenorrea secundaria. Algoritmo que ilustra el método diagnóstico de la amenorrea secundaria. Debido a la frecuencia de la hiperprolactinemia, deberá realizarse una determinación de prolactina al iniciar el estudio.

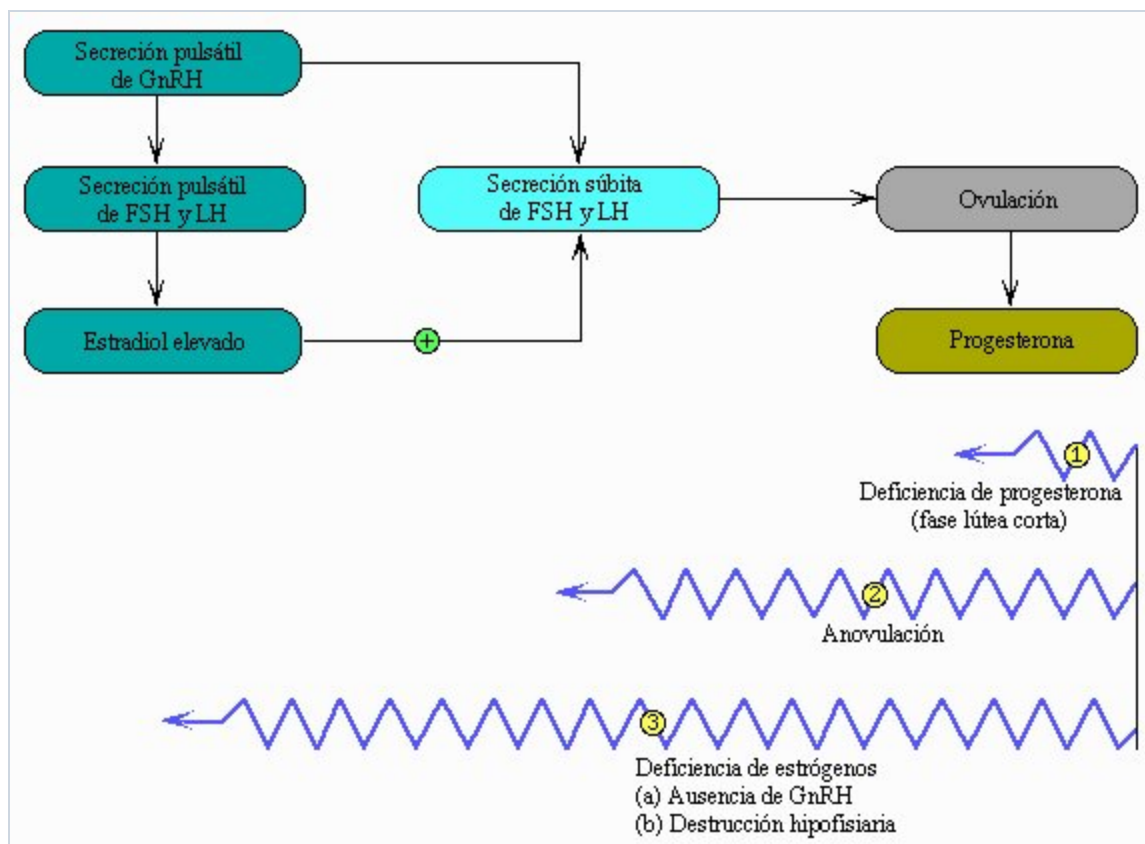


Figura 6 Patrón de secreción hormonal durante la ovulación Durante el ciclo menstrual normal, la secreción pulsátil de GnRH estimula la secreción de FSH y LH, lo que ocasiona una elevación estrogénica. En un nivel crítico el estradiol activa la secreción súbita de GnRH, LH y FSH, que van seguidas por la ovulación y la secreción de progesterona. La fisiopatología de la amenorrea secundaria entraña uno de tres defectos en el ciclo menstrual normal, mostrados en la figura con flechas azules que indican la extensión de la disfunción: (1) deficiencia en la secreción de progesterona, produciendo una fase lútea corta e inadecuada (estas pacientes son infértiles más que amenorreicas); (2) ciclos anovulatorios, en los que la secreción basal de gonadotropinas y estradiol se encuentran intactas, sin existir la elevación súbita de FSH y LH y por lo tanto no ocurre la ovulación y (3) los estados de deficiencia estrogénica secundarios a la disminución de la secreción de la hormona liberadora de gonadotropinas o a deficiencias hipofisiarias.

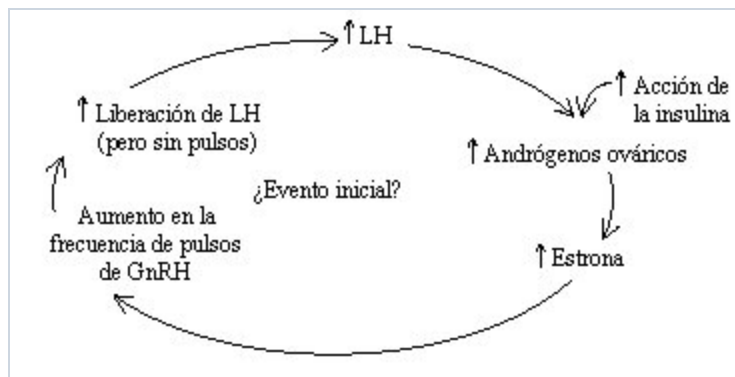


Figura 7 Fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos La fisiopatología del síndrome de ovarios poliquísticos puede ser considerada como un ciclo de autoestimulación. El evento inicial es desconocido y puede afectar diferentes sitios en distintas pacientes. Los elementos del ciclo incluyen un aumento acíclico, no ondulante, en la liberación de LH, aumento en la producción de andrógenos ováricos y elevación en la producción de estrona. El hiperinsulinismo es un factor en muchas pacientes.