

# Amenorrea Hipotalámica Funcional y su influencia en la salud de las mujeres

Functional Hypothalamic Amenorrhea and its influence on women's Health  
J Endocrinol Invest (2014) 37:1049-1956

La Amenorrea Hipotalámica Funcional (AHF) se describe como un hipogonadismo hipogonadotrópico producto de la alteración en la pulsatilidad de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH) por parte del hipotálamo, esta alteración en la pulsatilidad también produce disminución en la producción de estradiol por parte del ovario.

El trastorno del eje Hipotálamo-Hipófiso-Ovárico (HHO) se asocia con pérdida de peso, ejercicio físico intenso y stress; siendo la AHF la causa más común de Amenorrea Secundaria

## Epidemiología

La amenorrea secundaria, se define como la ausencia de la menstruación en 3 ciclos consecutivos, se presenta en aproximadamente el 3-5% de las mujeres adultas. De acuerdo con la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, la AHF es responsable del 20 a 35% de los casos de amenorrea secundaria y aproximadamente del 3% de los casos de amenorrea primaria

## Diagnóstico

La herramienta de diagnóstico es la prueba de estimulación con GnRH, que en el caso de AHF muestra una respuesta positiva de las gonadotropinas.

Los autores comentan que realizan un completo interrogatorio para identificar causas comunes de AHF, indican Prueba de Progesterona y solicitan un laboratorio hormonal. Cuando se determina el origen hipotalámico de la Amenorrea se debe descartar causas genéticas como el síndrome de Kallman y Prader Willis, o causas orgánicas como enfermedades hipotalámicas (TBC, neoplasias, enfermedades infiltrativas, etc).

## Trastornos Hormonales asociados con AHF

Una característica típica de la AHF es la activación del eje hipotalámico-hipofiso adrenal en relación a factores estresantes, con un aumento en la secreción de la hormona adrenocorticotrópica por parte de la glándula pituitaria y el cortisol en las glándulas suprarrenales.

También se observan alteraciones en el eje hipotálamo-hipófisis-tiroideo, niveles séricos nocturnos elevados de la hormona de crecimiento, bajos niveles de insulina y del factor de crecimiento similar a Insulina 1 (IGF-1) con aumento de la sensibilidad a la insulina.

En cuanto a los niveles de andrógenos, estos son menores en las pacientes con AHF en comparación con controles sanos.

No debe entenderse a la AHF como solo un síntoma tal como la amenorrea, este hipoestrogenismo tiene una influencia negativa en diferentes aspectos de la salud de la mujer.

Particularmente en mujeres jóvenes y normoestrogénicas la homeostasis metabólica tiene una importancia fundamental para el normal metabolismo óseo, el sistema cardiovascular y la salud mental. Por lo tanto, el hipoestrogenismo prolongado tendría consecuencias negativas en la futura salud de la mujer.

## Alteraciones neuroendocrinas en la AHF

Numerosos neuropéptidos, neurotransmisores y neuroesteroides juegan un papel importante en la regulación de la secreción pulsátil de la GnRH y hay evidencia de que estas sustancias puedan estar implicadas en la fisiopatología de la AHF.

Se debe prestar atención a este tipo de sustancias como la kisspeptina, neuropéptido Y (NPY), grelina, leptina, Hormona liberadora de corticotropina (CRH), B-endorfina y allopregnanolona. La Kisspeptina puede estimular directamente la secreción de GnRH a partir del núcleo arcuato del hipotálamo. La administración exógena de ésta provoca un aumento de la LH y FSH séricas en mujeres sanas.

El neuropéptido Y (NPY) actúa como un regulador de la energía, el equilibrio, el comportamiento sexual y el ritmo circadiano. NPY induce la producción de GnRH si las concentraciones de esteroides sexuales, principalmente estradiol, son lo suficientemente altas. Los niveles séricos basales de NPY en mujeres amenorreicas es menor que en las mujeres que menstrúan, no así la Grelina que en mujeres con AHF tiene niveles elevados.

La grelina es un péptido que estimula el apetito, reduce la utilización de grasa y sería responsable de inhibir el eje HHO con la consiguiente prolongación de la amenorrea en pacientes que han recuperado peso normal.

## Reproducción

Los trastornos hipotalámicos funcionales y las alteraciones neuroendocrinas tanto a corto como a largo plazo tienen consecuencias para la salud reproductiva. Es comprensible que una alteración del eje HHO conduce a la anovulación e hipoestrogenismo. Si la perturbación aparece durante la pubertad, las mujeres presentan amenorrea primaria; mientras que la amenorrea secundaria, que es más común en la AHF, se desarrolla en las niñas y las mujeres después de la pubertad. Es de suma importancia el diagnóstico y el tratamiento adecuado de la AHF debido al posible riesgo de infertilidad a causa de su anovulación crónica.

## Salud ósea

El Pico de Masa Ósea (PMO) se define como la mayor cantidad de tejido óseo que tiene una persona en cualquier momento de su vida. La mayoría de las personas alcanza su PMO a la edad de 30 años, pero aproximadamente el 40-50% del PMO es formado durante el período de la pubertad. Los factores hormonales y nutricionales contribuyen en un 40-60% y los factores genéticos en 60-80% en la constitución del PMO.

En las mujeres jóvenes, los estrógenos son los determinantes críticos que aseguran el metabolismo óseo adecuado. La acción estrogénica se realiza en tres direcciones: 1) la

activación de unidades de remodelación ósea 2) supresión de la reabsorción ósea y 3) la estimulación de la formación de hueso.

Otra de las características de los estrógenos es que estimulan la síntesis de los principales factores de crecimiento tales como factor de crecimiento beta (TGF-beta), proteína morfogenética ósea 6 (BMP6) y factor de crecimiento 1 (IGF-1). También son responsables de un aumento en la expresión de receptores para  $1,25(\text{OH})\text{D}_3$ ; y ejercen una inhibición en la producción de RANKL (ligando del receptor activador del factor de transcripción KB) con aumento de la expresión de osteoprotegerina (inhibidor de la formación de los osteoclastos).

Cabe mencionar que los estrógenos son responsables de la disminución de la síntesis de citoquinas tales como Factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), interleuquina 6 (IL-6), interleuquina-1, (IL-1) y Factor de necrosis Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ). Por lo tanto, el hipoestrogenismo prolongado en mujeres jóvenes con AHF se asocia con osteopenia y riesgo de osteoporosis.

El nivel de estradiol sérico mínimo, que tiene un impacto positivo sobre el metabolismo óseo, es de 40-50 pg / ml, en las pacientes con AHF esta por debajo de 20 pg / ml sumado a una dieta inadecuada, ejercicio intenso y desnutrición.

De acuerdo con la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, paciente con AHF de más de 6 meses de evolución tiene indicación de realizar una densitometría de la columna vertebral.

Se debe tener en cuenta que las mujeres atletas con amenorrea tienen un mayor riesgo de fracturas por estrés y fragilidad esquelética.

## Sistema cardiovascular

El estrógeno estimula la síntesis de óxido nítrico (ON) causando vasodilatación, ejerce un efecto cardioprotector a través de su influencia en el endotelio, el miocardio, la función vascular y los parámetros metabólicos. A diferencia, el hipoestrogenismo puede conducir a la disfunción endotelial, una bioactividad alterada del ON, activación del sistema renina-angiotensina y cambios en el perfil de lípidos.

El estudio WISE donde se evaluó el síndrome isquémico en mujeres encontró una asociación significativa entre pacientes premenopáusicas, enfermedad coronaria e hipogonadismo hipotalámico.

Otras de las características de las pacientes con AHF son alteración del perfil lipídico y metabolismo glucídico.

Estas observaciones corroboran la importancia de la función ovárica cíclica como indicador de salud cardiovascular. Sin embargo, se requieren de más estudios sobre las consecuencias a largo plazo de la AHF en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

## La función mental y sexual

El estado de ánimo en las mujeres está vinculado a los niveles de esteroides, particularmente los estrógenos. Las fluctuaciones de los niveles de serotonina, dopamina y allopregnanolona pueden modular el estado de ánimo en las mujeres con amenorrea. El número de estudios con respecto a este tema es muy limitada. El aumento del cortisol es uno de los trastornos hormonales característico de las pacientes con AHF. Dundon y col encontraron que las mujeres con AHF tienen más problemas sexuales que los controles sanos; esto se fundamenta por el hecho de que la AHF está asociada con la

ansiedad, síntomas depresivos y altas tasas de trastornos del humor. Los efectos mediadores de la ansiedad y la depresión pueden explicar la aparición de la disfunción sexual.

## Conclusiones

La amenorrea hipotalámica funcional es un problema clínico subestimado. Se relaciona con un profundo deterioro de las funciones reproductivas incluyendo anovulación e infertilidad, También se ve afectado su sistema óseo, cardiovascular y afecta psicológicamente a las mujeres que lo padecen. Por lo tanto estas mujeres deben ser correctamente diagnosticadas y tratadas para evitar a corto y a largo plazo consecuencias médicas.

Resumen realizado por

Dra Garcia Paola, Medica asociada Servicio de Ginecología, Hospital Italiano de Buenos Aires

Dra Belardo Alejandra Jefa Sección Endocrinología Ginecológica.Hospital Italiano de Buenos Aires