

Amenorrea hipotalámica funcional: cambios hormonales como respuesta adaptativa a un déficit energético.

Gestne Coromoto Aure Fariñez¹ , Rafael González² , Zaidith Zerpa²  .

Resumen

La Amenorrea Hipotalámica funcional (AHF) es un trastorno reversible que se caracteriza por supresión del eje hipotálamo hipófisis ovárico (HHO) en respuesta al estrés y baja disponibilidad energética. La hormona de crecimiento, la hormona corticotrópa, las kisspeptinas y las hormonas tiroideas participan como parte de una respuesta adaptativa ante los cambios del eje gonadal. La AHF se presenta frecuentemente en las atletas y en las pacientes con anorexia nerviosa, pudiendo encontrar su origen en situaciones de estrés. Se acompaña de cambios en la densidad mineral ósea, infertilidad y trastornos emocionales, generando deterioro en la calidad de vida de la mujer. Conocer y actuar sobre el agente estresor y el desbalance energético son parte de la estrategia terapéutica para recuperar los ciclos menstruales ovulatorios.

Palabras clave: Amenorrea, Atleta, Anorexia.

Functional hypothalamic amenorrhea: hormones and energy adaptive response.

Abstract

Functional Hypothalamic Amenorrhea (FHA) is a reversible disorder characterized by suppression of the hypothalamic-pituitary-ovarian (HPO) axis in response to stress and low energy availability. Growth hormone, corticotropic hormone, kisspeptins and thyroid hormones participate as part of an adaptive response. AHF occurs frequently in female athletes and in patients with anorexia nervosa, and may be caused by stressful situations. It is accompanied by changes in bone mineral density, infertility and emotional disorders, generating deterioration in the quality of life of women. Knowing and acting on the stressor agent and the energetic imbalance are part of the therapeutic strategy to recover ovulatory menstrual cycles.

Keywords: Amenorrhea, Athlete, Anorexia.

Introducción

La Amenorrea Hipotalámica funcional (AHF) es un trastorno endocrino, crónico, reversible, caracterizado por una alteración pulsátil en el Hipotálamo de la Hormona Liberadora de Gonadotropina (GnRH), que trae como consecuencia anovulación e Hipoestrogenismo¹.

El diagnóstico de AHF se realiza después de haber excluido causas anatómicas y orgánicas que puedan causar la disfunción del eje Hipotálamo Hipófisis

Ovárico (HHO). Es responsable del 25% a 30% de los casos de amenorrea en mujeres en edad reproductiva constituyéndose como la segunda causa más frecuente de este trastorno menstrual².

Fue denominada por Klinefelter, Albright y Griswold como un estado de "Hipoestrogenismo Hipotalámico", pero hoy día se sabe que los estrógenos son solo parte de la historia² de una serie de cambios adaptativos hormonales que aparecen en respuesta a factores estresantes, que llevan a modificaciones en los

¹Médico Internista y Endocrinólogo Centro Médico Docente la Trinidad, Servicio de Endocrinología. Caracas-Venezuela.

²Residente del Programa de Medicina Hospitalaria Centro Médico Docente la Trinidad. Caracas-Venezuela.

Autor Correspondiente: Gestne Coromoto Aure Fariñez, e-mail: gestneare@gmail.com

Recibido: 15/08/2024 - Aceptado: 25/01/2024

patrones de la secreción de GnRH e involucra otros ejes como el eje hipotálamo Hipófisis Adrenal (HHA), el eje Hipotálamo Hipófisis Tiroides (HHT), el eje Hipotálamo Hipófisis Hormona de Crecimiento y las Kisspeptinas (Kp) son neuropeptidos que regulan la secreción de GnRH y otros neuropéptidos y endorfinas³.

Una definición más precisa de la AHF es la planteada de Berga y Loucks quienes la reconocen como un “Hipogonadismo Funcional”, considerando que es una forma común y teóricamente reversible de compromiso gonadal en el que las respuestas psicofisiológicas a los eventos estresantes activan redes neuronales centrales que alteran la secreción glandular y el metabolismo. Para estos investigadores este estado hipogonadismo hipotalámico funcional representa una combinación de conductas en respuesta al estrés psicógeno que induce a un desequilibrio energético intermitente o crónico generando en las mujeres trastornos menstruales que se ubican en un espectro clínico que va desde polimenorrea, eumenorrea con secreción reducida de progesterona en fase lútea, eumenorrea anovulatoria, oligomenorrea y amenorrea, como vemos la amenorrea forma parte de la denominación de esta entidad pero no es la única presentación clínica de la misma⁴.

Los principales componentes de este trastorno son el estrés psicosocial y metabólico que a menudo se combinan con baja disponibilidad de energía, déficit de nutrientes, actividad física excesiva, desordenes del sueño y comportamiento disfuncional, pudiendo estos asociarse de diferentes maneras en la AHF donde los cambios hormonales representan mecanismos de adaptación ante un desbalance energético y/o factor que induce al estrés.

Anteriormente era relacionada solo con el bajo peso, pero en la actualidad los cambios neuroendocrinos en la AHF pueden presentarse con un peso corporal bajo o normal y esto se explica por la importancia que tiene el déficit energético. Un balance energético negativo dispara respuestas adaptativas que repercuten en la función del eje HHO⁵.

En las atletas que presentan AHF encontramos baja disponibilidad de energía ante un ejercicio intenso lo que genera disfunción en el eje HHO, que trae como consecuencia baja densidad mineral ósea. Todos estos elementos convergen en la llamada “triada de

la atleta femenina”, denominado así por la presencia de tres componentes: alteraciones menstruales, baja densidad mineral ósea y trastornos alimentarios. Desde 2014 deja de ser una tríada, se suma el déficit energético y el comité olímpico internacional (COI) pasa a denominarlo Síndrome de Déficit energético relativo (RED-S)⁶.

Existen publicaciones que sugieren que la AHF es una forma leve de Trastornos de la conducta alimentaria (TCA), con un grado menor de trastornos mentales y deterioro cognitivo⁷ pero por otro lado es frecuente encontrar a la AHF como consecuencia de los trastornos de la conducta alimentaria siendo una característica importante en la Anorexia Nerviosa (AN) donde el bajo peso corporal condiciona la disminución de gonadotropinas^{8,9}. Esta revisión tiene como objetivo describir los cambios hormonales y metabólicos que se presentan en respuesta a un balance energético negativo o al estrés psicológico, que afectan de manera reversible al eje gonadal y se manifiestan como ciclos menstruales infrecuentes.

Cambios metabólicos y hormonales

Las alteraciones de GnRH, de la Hormona Luteinizante (LH) y de la hormona foliculo estimulante (FSH) incluyen una amplia gama de presentaciones, que van desde patrones de secreción de apariencia normal, frecuencia media y más baja de pulsos de LH y ausencia completa de pulsatilidad de la LH, pero lo más frecuente es ver una reducción de los pulsos de GnRH que son demasiados bajos para producir concentraciones de LH y FSH capaces de estimular la foliculogénesis completa y la función ovulatoria¹⁰ y generando una supresión del eje HHO que se expresa en un Hipogonadismo Hipogonadotrópico funcional¹¹.

Los cambios en el eje gonadal parecen responder a un mecanismo adaptativo causado por baja energía, estado en el que la energía con la que cuenta el organismo es derivada a sistemas vitales para la supervivencia y esto ocurre porque la función reproductiva no es esencial para la supervivencia¹².

Existen tres condiciones fundamentales en el desarrollo de la AHF: el estrés, el ejercicio excesivo y una baja

disponibilidad de energía debido a una ingesta calórica insuficiente frente a mayores demandas metabólicas.

Entre los principales factores psicológicos asociados al estrés en la AHF figuran: la depresión, las actitudes frente a los alimentos y principalmente el impulso a la delgadez. En estas pacientes podemos encontrar ansiedad, trastornos del sueño, actitudes disfuncionales y alexitimia ^{5,13}.

Amenorrea hipotalámica funcional y ejes hormonales

Las alteraciones del ciclo menstrual que se observan en la AHF son consecuencia de una reducción en la pulsatilidad de la GnRH producida por la disrupción aislada del eje HHO¹⁴.

Numerosas Hormonas, neurotransmisores y neuroesteroides participan en la regulación del eje HHO y pueden estar involucrados en la fisiopatología de la AHF, entre estos están la Prolactina, las Kisspeptina (KP), la Leptina, la Beta Endorfina, el Neuropeptido Y(NPY), la Grelina y la Hormona liberadora de Corticotropina.

Prolactina y AHF

La Prolactina puede aumentar en la AHF y evidencias recientes demuestran que esta hormona inhibe la secreción hipotalámica de KP que a su vez produce una baja estimulación de la liberación de GnRH y el desarrollo de un estado de Hipogonadismo central, en este proceso también actúan otras moléculas como las Endorfinas y Dinorfinas¹⁵.

Kisspeptina y AHF

La KP es un neuropeptido hipotalámico codificado por el gen KISS1/Kiss1, se sintetiza en el núcleo periventricular anteroventral y el núcleo infundibular del hipotálamo y regula de manera positiva la secreción de GnRH a través de un mecanismo de retroalimentación mediado por las hormonas esteroideas¹⁶.

Un balance energético disminuido provoca cambios en la regulación de los núcleos Hipotalámicos, esto a su vez

genera una interrupción en la acción de las neuronas Kisspeptinas/Neurocinina B/Dinorfina (KNDy). Esta disminución en la secreción KP contribuye a la secreción pulsátil anormal de GnRH. Los niveles de KP se han encontrado bajos hasta en un 13% de su concentración normal en AHF sobre todo asociado a niveles bajos de LH. Las mujeres que tienen disminución en la concentración de KP también presentan altos niveles de hormonas relacionadas al estrés ^{2,17,18}.

Eje Hipotalamo Hipófisis Adrenal

El déficit de energía causa activación del eje Hipotálamo Hipófisis Adrenal (HHA). Durante los momentos de estrés agudos o crónicos se produce cortisol, pero la activación de la hormona liberadora de Corticotropina induce también liberación de péptidos opioides endógenos y endorfinas que pueden afectar la pulsatilidad de GnRH ¹⁵.

La actividad del eje HHA con la consecuente elevación de cortisol es un mecanismo adaptativo probablemente para mantener la euglucemia en un estado de baja disponibilidad dado a sus efectos gluconeogénicos pero el cortisol inhibe la KP y contribuyendo al deterioro de la liberación de GnRH y a una menor secreción de LH afectando el eje gonadal¹¹.

El déficit de energía por sí solo y los factores psicológicos por sí solos activan el eje HHA, sin embargo, el déficit de energía puede causar mayor compromiso reproductivo y el estrés psicológico generalmente hace sinergia con el estrés metabólico o viceversa¹⁴.

Función Tiroidea en la AHF

En la AHF se puede observar un estado de Hipotiroidismo como consecuencia de la disminución del metabolismo, estas pacientes pueden presentar una TSH sin cambios, mientras que la triyodotironina (T3) y la Tiroxina libre (T4) presentan niveles normales a bajos, esto es considerado parte de la respuesta adaptativa para mantener un gasto energético basal en un nivel bajo ante una reducción de la disponibilidad energética. La baja energía produce disminución de la desyodación de T4 a T3 en el tejido periférico ^{12,19}.

Los cambios en el eje Tiroideo pueden desencadenar deterioro en la formación ósea, la tasa de formación de hueso se reduce en un 50% mientras que la tasa de reabsorción ósea se reduce en un 40% , esto conduce a una mayor pérdida ósea¹².

Se ha observado que mujeres con AHF con niveles de T3 libre por debajo del rango normal presentan una DMO más baja en columna y cadera, así como también niveles más bajos de osteocalcina circulante y se ha propuesto como el mecanismo que subyacente a la homeostasis esquelética en la AHF un aumento compensatorio del estrés oxidativo impulsado por bajos niveles de T3²⁰.

Eje Hipotálamo Hipófisis Hormona de Crecimiento y AHF

El déficit de energía induce a un estado de Resistencia de la Hormona de Crecimiento (GH) lo que trae como consecuencia aumento de sus concentraciones con niveles bajos de IGF1, esto ha sido encontrado en mujeres atletas amenorreicas y se explica por la presencia de resistencia hepática a la GH, esto es considerado también como una respuesta adaptativa caracterizada por regulación a la baja del receptor de hormona de crecimiento en los tejidos periférico¹¹.

Existe evidencia de que la acción central de la hormona de crecimiento disminuye el gasto energético durante la restricción alimentaria prolongada, esta hormona despolariza las neuronas relacionadas con agouti (AgRP) y la activación de estas neuronas suprimen el gasto energético. Numerosos estudios han demostrado que la secreción de hormona de crecimiento durante la restricción alimentaria prolongada aumenta la percepción por el hambre. Como se puede ver entonces la GH actúa en ambos lados de la ecuación energética durante la inanición ya sea favoreciendo la búsqueda de alimento o disminuyendo el gasto energético a través de la activación de AgRP²¹.

En personas jóvenes y delgadas el déficit energético mayor y producir bajas concentraciones del factor de crecimiento similar a la Insulina tipo 1 (IGF1), esto se relaciona con una baja densidad mineral ósea como la que se observa en los estados de Hipogonadismo Hipotalámico¹¹.

Irisina

La Irisina es un factor endocrino descubierto recientemente, es codificado por el gen FNFC5 y secretado principalmente por el músculo esquelético y el tejido adiposo, este factor aumenta durante el ejercicio agudo y provoca un gasto energético que estimula la transformación del tejido adiposo blanco en tejido adiposo marrón²².

La Irisina también es secretada en el Hipotálamo y se ha especulado que puede ser un vínculo entre el gasto energético corporal y el control hipotalámico²³.

La administración crónica de Irisina en ratas hembras reduce los niveles séricos de FSH y produce un desequilibrio entre LH y FSH que puede reflejar anomalías neuroendocrinas que se asocian a diversos trastornos de la fertilidad femenina²⁴.

Cambios Metabólicos y Energéticos

Una baja disponibilidad de energía se presenta cuando hay un desequilibrio entre la ingesta de energía y la demanda, esto puede ocurrir en el entrenamiento físico cuando la ingesta de nutriente es baja respecto a la demanda energética del ejercicio, generando un balance energético negativo para mantener la salud y el rendimiento físico²⁵.

Un balance energético en mujeres activas y sanas equivale a >45 kcal kg FFM día⁻¹ (FFM siglas en inglés de masa libre de grasa), y una disponibilidad menor igual a 30 kcal kg FFM es un umbral por debajo del cual pueden ocurrir cambios desfavorables²⁶.

Cuando el déficit energético es crónico, se produce una cascada de mecanismos para conservar la energía, como lo es la reducción de las concentraciones de glucosa, insulina, leptina, Grelina, IGF1 y KP, neuropéptido Y, Betaendorfina y cortisol¹.

Un desbalance energético produce cambios en diferentes hormonas que actúan como señales metabólicas periféricas que regulan la función reproductiva, el apetito, la saciedad y por lo tanto el

balance energético. Las mujeres con AHF pueden presentar niveles elevados de Ghrelina probablemente como una respuesta adaptativa de esta hormona que aumenta el apetito en los estados de desnutrición, pero la Ghrelina puede afectar la secreción de GnRH y producir hipogonadismo. La leptina se encuentra baja en la AHF y esta hormona en estados fisiológicos tiene efectos positivos sobre la secreción de GnRH¹².

Tanto la restricción dietética como el ejercicio pueden producir disminución de las concentraciones de Leptina e IGF. La baja disponibilidad energética (30 kcal/kg de FFM) es necesaria para perder peso, pero puede afectar el rendimiento, inducir cambios hormonales y afectar la salud ósea²⁷.

En los estados hipometabólico se encuentran bajos los niveles de insulina, con aumento de la sensibilidad a la misma¹² y en situaciones de baja ingesta de nutrientes hay disminución de la síntesis de proteínas transportadora de hormonas sexuales, esto a su vez sucede al mismo tiempo que se reducen los procesos oxidativos del hígado y la liberación de Insulina²⁸.

La Leptina y la Insulina estimulan a la KP mientras que la Ghrelina y la Adiponectina la inhiben. En la AHF los niveles de Leptina se encuentran bajos al igual que la insulina y la oxitocina mientras que la Ghrelina, el Neuropeptido YY y la adiponectina pueden encontrarse elevados¹¹.

La disminución de Leptina e Insulina y los aumentos de Ghrelina también pueden alterar la función reproductiva a través de modulación de factores anorexígenos y orexígenos, dentro de los factores anorexígenos esta la Propiominalocortina (POMC) y como factores orexígenos encontramos el neuropéptido Y (NPY), IGF1 y neuronas Gaba²⁹.

Susceptibilidad Genética

La variabilidad del peso corporal asociado a la intensidad del ejercicio que es capaz de producir amenorrea, ha llevado a considerar que pudiera existir una susceptibilidad individual a presentar AHF y esta puede originarse de mutaciones genéticas.

Pequeños estudios han identificado mutaciones

heterocigotas en el gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR), en el gen del receptor 2 de Prokinetina (PROKR2), gen de GnRH y en la secuencia del gen de la anosmia 1 del síndrome de Kalman (KAL 1), aunque estos genes no han sido encontrados en mujeres sanas se necesitan más estudios para comprobar su relación con AHF^{12,30}.

Factores conductuales y nutrición

Existen factores conductuales relacionados con la AHF como lo son el ejercicio intenso, el bajo peso corporal, los trastornos de la conducta alimentaria, el consumo de drogas, ciertos rasgos de la personalidad y trastornos afectivos, pudiendo estos combinarse entre sí, aumentando la probabilidad de AHF.

Las alteraciones en el patrón alimentario pueden ser la manifestación de respuestas conductuales ante factores estresantes y actitudes poco adaptativas ante la alimentación. Los eventos estresantes pueden generar exceso en la ingesta de alimentos, restricción dietética y alterar la calidad de los alimentos que se ingiere³¹.

Anorexia Nerviosa

En la Anorexia Nerviosa (AN) también se presenta un balance energético negativo y una supresión de la secreción de Gonadotropinas tan importante que genera valores bajos similares a los encontrados en la etapa prepuberal³². Generalmente son pacientes con bajo nivel de grasa corporal consecuencia de la restricción de calorías y de nutrientes, este menor contenido de grasa produce disminución de los niveles naturales de Leptina y Ghrelina, hormonas importantes en el manteniendo del equilibrio energético y la menstruación. Estos cambios traen como consecuencia alteraciones en el ciclo menstrual debido a que no se cuenta con los requisitos energéticos necesarios para que ocurra la ovulación y la menstruación³¹.

Amenorrea Hipotalámica Funcional y Ejercicio

En el año 2014 COI analizó el concepto conocido como "Triada de la Atleta", síndrome que se expresaba en

amenorrea, anorexia y osteoporosis y lo reemplazó por el concepto de Deficiencia Reactiva de Energía-Deporte (RED-S)³³.

El COI publicó una declaración de consenso titulada “más allá de la tríada de atletas femeninas” y adoptó el nombre de RED-S proponiendo que este nuevo concepto se focaliza en un síndrome en el que, existe un funcionamiento fisiológico caracterizado por una deficiencia relativa de energía que incluye, entre otros, deterioro de la tasa metabólica, trastornos menstruales, deterioro de la salud ósea, alteración de la inmunidad, de la síntesis de proteínas y alteraciones cardiovasculares, para ese comité el factor etiológico central de este síndrome es la baja disponibilidad energética cuyas siglas en inglés son LEA³⁴.

El RED-S puede ir acompañada de trastornos de la alimentación, disfunción menstrual y densidad mineral ósea (DMO) baja, y la combinación de factores coloca a los atletas en mayor riesgo de lesión ósea por estrés³⁵.

El síndrome RED-S, tal como se construye actualmente, describe los trastornos ovulatorios subclínicos como una comprensión precisa del espectro de cambios reproductivos adaptativos de las mujeres³⁶.

Manifestaciones clínicas y función gonadal

El grado de supresión del eje HHO y la cronicidad generan un espectro clínico que va desde la insuficiencia lútea hasta la Amenorrea.

La oligomenorrea también constituye una manifestación clínica de la AHF y en una reciente publicación denominada, el autor expone que la amenorrea y la oligomenorrea son solo la punta visible de un iceberg y que existen muchas alteraciones de la AHF que no son visibles, como los denominados “trastornos ovulatorios subclínicos”, por otro lado, la supresión reproductiva hipotalámica puede presentarse como una respuesta graduada, siendo la amenorrea la que más alarma produce aunque es la menos frecuente ya que, las alteraciones del eje que generan respuestas más leves son subclínicas y más frecuentes. La supresión reproductiva en la AHF teóricamente responde a cambios “adaptativos” ya que funcionan para prevenir

el embarazo y parecen priorizar al estradiol por encima de la progesterona. Entendiendo entonces que la gravedad de la supresión puede generar un espectro de alteraciones fisiológicas siendo la más grave la amenorrea, le sigue la oligomenorrea, luego la anovulación con ciclos clínicos normales y finalmente los ciclos de duración normal con fase lútea más cortos pudiéndose acompañar de niveles de estradiol normales o casi normales³⁶.

Efectos a largo plazo de la Amenorrea Hipotalámica Funcional

Salud ósea

Las concentraciones de estrógenos son críticas para lograr una adecuada densidad mineral ósea durante la adolescencia, si los estrógenos permanecen bajos en esta etapa de la vida de la mujer es posible que no se logre el pico de masa ósea máxima generando daños en la salud ósea en la adultez.

El cambio en la densidad mineral ósea es una de las consecuencias que más preocupa en las pacientes que presentan AHF y un estado de hipoestrogenismo prolongado aumenta el riesgo de fracturas¹¹.

Factores que contribuyen al deterioro de la salud ósea en la amenorrea hipotalámica funcional:

1. Composición corporal: menor masa magra, bajo tejido pardo, bajo tejido adiposo y mas baja actividad al frío del tejido marrón.
2. Supresión del eje HHO: bajos niveles de estrógenos y testosterona.
3. Adipocitoquinas: altos valores de Adiponectina y bajos de Leptina .
4. Hormonas Entéricas relacionadas con el Apetito: baja Leptina , Insulina, Amilina, Oxitocina y alto Péptido YY.

5. Activación del eje HHA: elevado cortisol.
6. Eje Hipotálamo Hipófisis Hormona de Crecimiento : alta Ghrelina y HC, bajo IGF1.
7. Un nivel bajo de KP.

Se está estudiando una posible conexión entre las bajas concentraciones de Leptina, IGF1, altos valores de Ghrelina y un nivel de cortisol elevado cómo mediadores endocrinos de la pérdida ósea³⁷.

Estudios transversales en atletas que presenta bajos IMC, déficit energético y oligomenorrea o amenorrea han demostrado disminución de la densidad mineral ósea, alteración de la micro estructura del hueso, disminución de marcadores de recambio óseo, disminución de las estimaciones de la fuerza ósea y lesiones óseas por estrés cuando estas son comparadas con atletas eumenorreicas con adecuado balance energético^{6,38}.

Infertilidad

La anovulación es una de las característica que acompaña a los transtornos menstruales relacionados con la pérdida de peso, a pesar de esto hay mujeres que pueden presentar anovulación en forma irregular y quedar embarazada inesperadamente, pero un estado de desnutrición y un balance energético negativo no son favorables para la adecuada progresión del embarazo lo que puede conducir a trabajo de parto prematuro, ruptura de membrana y en los peores casos a aborto espontáneo.

Un IMC bajo en relación a baja grasa corporal ponen en evidencia que existe poca energía para sostener el embarazo y la lactancia³⁹. El contenido de grasa corporal, refleja la disponibilidad de energía de un individuo, y parece enviar una señal al hipotálamo de que las reservas de energía son adecuadas para sostener el embarazo y la lactancia, por el contrario, el estado nutricional también desencadena un mecanismo de autoprotección para inhibir la función reproductiva cuando el cuerpo se encuentra en un balance energético negativo⁴⁰.

Trastornos Psicológicos y Cognitivos

La depresión es frecuente en las mujeres con AHF⁴¹, el hipogonadismo prolongado, los cambios en el cortisol, la Leptina y el péptido YY pueden afectar el estado neurocognitivo, la emoción y el estado de ánimo, planteando desafíos adicionales en las estrategias terapéuticas y atención de estas pacientes, sobre todos en las adolescentes donde las concentraciones de estrógenos son importantes para el desarrollo óptimo de la función neurológica. Los estrógenos son esenciales en la memoria verbal y la función cognitiva. La adolescencia es una etapa asociada a mucha ansiedad y en la que se presentan cambios neurológicos, por lo que el deficit estrogénico que se ve en la AHF podría afectar la función cognitiva,

Un estudio reportó que el uso de estradiol transdérmico reduce la la ansiedad de niñas con AN que recuperan peso⁴².

Riesgo Cardiovascular

La caída de estrógenos en la menopausia aumenta el riesgo cardiovascular y es conocido que la disfunción endotelial podría ser consecuencia de estos cambios en la mujer y aunque no se ha considerado a la AHF un factor de riesgo cardiovascular los bajos niveles de estrés podrían afectar el endotelio.

COVID 19

Durante el confinamiento por la pandemia del Covid-19 se encontró una alta prevalencia de de ciclos anovulatorios y de fase lutea corta con ciclos de duración normal en mujeres sanas premenopáusicas expuestas al confinamiento por la pandemia de Covid⁴³.

El factor estresante presente en este grupo de mujeres fueron los encierros, cambios en patrones de trabajo, compras, cuidados de los niños, además de la amenaza de enfermedad, la perdida de actividades sociales y el aumento de la violencia sexual⁴⁴.

Diagnóstico

La AHF frecuentemente se expresa con alteraciones del ciclo menstrual en forma persistente (una duración del ciclo menstrual > 45 días o amenorrea >3 meses), bajo peso, ejercicio excesivo, estrés psicológico e hipoestrogenismo (típicamente menor de 184 pmol/L)³⁷.

Un buen interrogatorio a la paciente durante la realización de la historia clínica nos permitirá encontrar una causa que explique la alteración funcional del eje HHO, algún factor estresante o que genere bajo peso como por ejemplo el ejercicio en exceso, trastornos de la conducta alimentaria y tomar en cuenta que hay que excluir otras causas de amenorrea de origen orgánico. Es importante preguntar la relación entre la pérdida de peso y el comienzo de las irregulares menstruales⁴⁵.

Antes de empezar a realizar los estudios de laboratorio debemos primero excluir embarazo, hacer una hematología completa, creatinina, electrolitos, proteínas totales, albumina y luego tenemos que realizar pruebas que orienten el diagnóstico y permitan descartar patología no funcionales, como niveles gonadotrofinas (LH y FSH), estradiol, hormona de crecimiento, TSH, T4 libre, Cortisol, Prolactina y Hormona Anti Mülleriana, si la paciente presenta signos de hiperandrogenismo debemos medir andrógenos. El diagnóstico puede plantearse cuando la amenorrea se acompaña de concentraciones bajas o normales de LH, concentraciones normales de FSH y niveles bajos de estradiol y progesterona¹⁰.

Se recomienda hacer una prueba de progesterona para inducir sangrado por privación y así demostrar si hubo exposición crónica a estrógenos. Es importante realizar una densitometría ósea sobre todo cuando hay más de 6 meses de amenorrea asociada a una importante pérdida de peso. Los estudios de imagen incluyen Ecosonograma pélvico o transvaginal y Resonancia Magnética Nuclear en caso de una amenorrea inexplicable¹².

Las pautas propuesta por la guía en conjunto de La Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva, la Sociedad Europea de Endocrinología y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica para el diagnóstico de la AHF son las siguientes³⁷:

1. Sugieren que el diagnóstico de AHF se debe hacer una vez que se excluyan patologías anatómicas u orgánicas de la amenorrea como una declaración de buenas practicas.
2. Sugieren una evaluación diagnóstica para descartar AHF en adolescentes y mujeres cuyo intervalo de ciclo menstrual exceda persistentemente 45 días y/o aquellas que presentan amenorrea durante 3 meses o más.
3. Sugieren evaluar a los pacientes con AHF en busca de factores estresantes psicológicos (muchas pacientes pueden estar viviendo factores de estresantes y tener sensibilidad variable al mismo).
4. Una vez establecido el diagnóstico de la AHF se sugiere informar a la paciente sobre los diversos patrones menstruales que ocurren durante la fase de recuperación, que las irregularidades no requieren una evaluación inmediata y que estas no impiden la concepción. Esta también es una declaración de buenas prácticas.

Síndrome de ovario poliquístico y AHF

Para hacer un diagnóstico preciso entre el SOP y la AHF debemos tener en cuenta parámetros como: Índice de Masa Corporal (IMC) niveles de LH, FSH, estrógenos, andrógenos (testosterona total, 17 hidroxiprogesterona, Dehidroepiandrosterona sulfato) insulina, hormona Antimuleriana (AMH) y globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), puede evaluarse el grosor del endometrio, el volumen ovárico y hacerse la prueba con progesterona para detectar si hubo estimulación estrogénica previa⁴⁶.

Estrategias terapéuticas

Normalmente podríamos esperar que la regulación de los factores causales, como corregir el factor estresante, lograr un balance energético adecuado y reducir la actividad física intensa puedan restaurar la función ovulatoria, pero no siempre el regreso de los ciclos menstruales ocurre inmediatamente después de corregir la causa que desencadenó la disfunción del eje HHO⁴⁷.

El tiempo en el que regresa la menstruación en pacientes con AHH puede ser variable, un estudio observó que un 86% de adolescentes con anorexia recuperan su menstruación en promedio a los 6 meses de haber logrado su peso estable⁴⁸, mientras que otro estudio observó que el tratamiento exitoso en pacientes con anorexia logra reanudar la menstruación en aproximadamente un año, en algunos pacientes puede tardar 2 años y si el inicio de los trastornos alimentarios comienzan antes de la menarquia aunque se logre restaurar el peso, la recuperación de la menstruación es más tardía. En muchos casos el retorno de la menstruación puede necesitar de requisitos previos como la recuperación del IMC y la disponibilidad de energía pero la recuperación individual es difícil de predecir. El porcentaje de grasa corporal y el IMC como variables de calidad predictiva solo pueden explicar el 14% de la variación de la recuperación de los ciclos menstruales regulares^{49,50}.

En general la recomendación es recuperar el peso al menos 2 Kg más del que se tenía para el momento en que se pierde la menstruación y un peso que corresponda a más del 90% de la media del IMC para la edad, pero hay que tomar en cuenta que recuperar cualquier pérdida de peso reciente es importante pero el punto de ajuste es variable y la recuperación menstrual no es igual de un individuo a otro por lo que establecer un objetivo puede convertirse en un desafío y por otro lado si una mujer a pesar de haber conseguido el peso saludable continua con amenorrea es necesario estudiar otras causas como persistencia del estrés emocional o síndrome de ovario poliquístico¹¹.

En mujeres atletas el consumo de al menos de 45 kcal/ Kg al día parece un objetivo aceptable para garantizar una disponibilidad energética necesaria para el mantenimiento de las funciones fisiológicas y de la masa corporal⁵⁰. La evaluación nutricional es fundamental ya que es necesario optimizar la ingesta calórica (incluidas las grasas saludables) y micronutrientes como el calcio y la vitamina D. La disponibilidad de energía debe responder a las demandas y objetivos del peso establecido. En el caso de los atletas estos criterios clínicos puede incluir la necesidad de modificar el régimen de entrenamiento¹¹.

Incrementar el IMC en pacientes con AN reduce la osteoporosis, mejora las manifestaciones de los

trastornos alimentarios más que la administración de estrógenos³².

El consenso en conjunto de La Sociedad Estadounidense de Medicina Reproductiva, la Sociedad Europea de Endocrinología y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica sobre la "amenorrea hipotalámica funcional" recomienda que si las estrategias enfocadas en mejorar el gasto energético y corregir el agente estresor no consigue recuperar la función menstrual usar un corto plazo de terapia transdérmica de Estradiol y progestina oral cíclica.

Este consenso no apoya el tratamiento con anticonceptivos hormonales combinados (AHC) para la amenorrea, la oligomenorrea o los ciclos irregulares en adolescente, ya que el uso de AHC se asoció recientemente a un cambio significativo en la densidad mineral ósea en adolescentes y nuevas pruebas relacionan a los AHC con mayor riesgo de depresión⁵¹. De persistir la amenorrea se sugiere probar con terapia cognitivo conductual.

Conclusiones

La Amenorrea Hipotalámica Funcional ha sido el nombre utilizado para denominar un estado reversible de supresión del eje Hipotálamo Hipófisis Ovárico, pero hoy día el factor central parece ser el déficit energético que lleva a respuestas adaptativas hormonales que llevan a una disminución de la actividad función ovárica y reproductiva como una medida de supervivencia ante el déficit energético. Aunque la amenorrea determina su nombre no siempre es la forma de presentación.

El estrés metabólico y psicológico son parte de los componentes de este síndrome y en ocasiones pueden presentarse juntos haciendo sinergia en la supresión del eje gonadal y generando alteraciones menstruales y óseas.

Los trastornos de la conducta alimentaria como ocurre en Anorexia Nerviosa y el ejercicio intenso observado en las atletas, se asocian a menor disponibilidad de energía generando respuestas de distintos ejes hormonales que se adaptan para preservar las funciones

vitales disminuyendo la actividad reproductiva de la mujer.

Conocer los mecanismos y las alteraciones hormonales que se presentan en este tipo de amenorrea es de suma importancia ya que diagnosticar que es una causa funcional, identificar el factor que la produce y establecer estrategias para abordarla pueden mejorar la calidad de vida de nuestras pacientes y evitar las repercusiones a largo plazo como lo es la pérdida de densidad mineral ósea.

Conflicto de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés en el presente trabajo de investigación.

Referencias

1. Battipaglia C, Petrillo T, Semprini E, Ricciardiello F, Rusce ML, Prampolini G, *et al.* Low-Dose Estrogens as Neuroendocrine Modulators in Functional Hypothalamic Amenorrhea (FHA): The Putative Triggering of the Positive Feedback Mechanism (s). *Biomedicines*. 2023;11.
2. Meczekalski B, Niwczyk O, Bala G, Szeliga A. Stress, kisspeptin, and functional hypothalamic amenorrhea. *Curr Opin Pharmacol* [Internet]. 2022;67(102288):102288. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.coph.2022.102288>
3. Indirli R, Lanzi V, Mantovani G, Arosio M, Ferrante E. Bone health in functional hypothalamic amenorrhea: What the endocrinologist needs to know. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13:946695. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.946695>
4. Berga S, Loucks T. Stress Induced Anovulation. *Stress Induced Anovulation En: Encyclopedia of Stress*. 2007;615–31.
5. Ryterska K, Kordek A, Załęska P. Has menstruation disappeared? Functional hypothalamic amenorrhea-what is this story about? *Nutrients* [Internet]. 2021;13(8):2827. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu13082827>
6. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Ackerman KE, Blauwet C, Constantini N, *et al.* International Olympic committee (IOC) consensus statement on relative energy deficiency in sport (RED-S): 2018 update. *Int J Sport Nutr Exerc Metab* [Internet]. 2018;28(4):316–31. Available from: <http://dx.doi.org/10.1123/ijsnem.2018-0136>
7. Bomba M, Corbetta F, Bonini L, Gambera A, Tremolizzo L, Neri F, *et al.* Psychopathological traits of adolescents with functional hypothalamic amenorrhea: a comparison with anorexia nervosa. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2014;19(1):41–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40519-013-0056-5>
8. Vidal LB, Rodríguez MM. Alteraciones fisiológicas en los trastornos de la conducta alimentaria. *RESCIFAR Revista Española de Ciencias Farmacéuticas*. 2022;3(1):25–36.
9. Morrison AE, Fleming S, Levy MJ. A review of the pathophysiology of functional hypothalamic amenorrhoea in women subject to psychological stress, disordered eating, excessive exercise or a combination of these factors. *Clin Endocrinol (Oxf)* [Internet]. 2021;95(2):229–38. Available from: <http://dx.doi.org/10.1111/cen.14399>
10. Meczekalski B, Niwczyk O, Battipaglia C, Troia L, Kostrzak A, Bala G, *et al.* Neuroendocrine disturbances in women with functional hypothalamic amenorrhea: an update and future directions. *Endocrine* [Internet]. 2023;84(3):769–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-023-03619-w>
11. Pedreira CC, Maya J, Misra M. Functional hypothalamic amenorrhea: Impact on bone and neuropsychiatric outcomes. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13:953180. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.953180>
12. Podfigurna A, Meczekalski B. Functional hypothalamic amenorrhea: A stress-based disease. *Endocrines* [Internet]. 2021;2(3):203–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/endocrines2030020>
13. Tranoulis A, Georgiou D, Soldatou A, Triantafyllidi V, Loutradis D, Michala L. Poor sleep and high anxiety levels in women with functional hypothalamic amenorrhoea: A wake-up call for physicians? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X* [Internet]. 2019;3(100035):100035. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eurox.2019.100035>
14. Ruiz-Zambrana A, Berga SL. A clinician's guide to functional hypothalamic amenorrhea. *Clin Obstet Gynecol* [Internet]. 2020;63(4):706–19. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/GRF.0000000000000573>
15. Barber TM, Kyrou I, Kaltsas G, Grossman AB, Randeve HS, Weickert MO. Mechanisms of Central Hypogonadism. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021;22(15):8217. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms22158217>
16. Silva PHA da, Romão LG de M, Freitas NPA de, Carvalho TR, Porto MEMP, Araujo Júnior E, *et al.* Kisspeptin as a predictor of miscarriage: a systematic review. *J Matern Fetal Neonatal Med* [Internet]. 2023;36(1):2197097. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/14767058.2023.2197097>

17. Patel B, Koysombat K, Mills EG, Tsoutsouki J, Comminos AN, Abbara A, *et al.* The emerging therapeutic potential of kisspeptin and neurokinin B. *Endocr Rev* [Internet]. 2024;45(1):30–68. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/endrev/bnad023>
18. Esquivel-Zuniga R, Rogol AD. Functional hypogonadism in adolescence: an overlooked cause of secondary hypogonadism. *Endocr Connect* [Internet]. 2023;12(11). Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/EC-23-0190>
19. Loucks AB, Heath EM. Induction of low-T3 syndrome in exercising women occurs at a threshold of energy availability. *Am J Physiol* [Internet]. 1994;266(3 Pt 2):R817-23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1152/ajpregu.1994.266.3.R817>
20. Behary P, Comminos AN. Bone perspectives in Functional Hypothalamic Amenorrhoea: An update and future avenues. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13:923791. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.923791>
21. Tavares MR, Frazao R, Donato J. Understanding the role of growth hormone in situations of metabolic stress. *J Endocrinol* [Internet]. 2023;256(1). Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-22-0159>
22. Lee P, Linderman JD, Smith S, Brychta RJ, Wang J, Idelson C, *et al.* Irisin and FGF21 are cold-induced endocrine activators of brown fat function in humans. *Cell Metab* [Internet]. 2014;19(2):302–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.017>
23. Wahab F, Khan IU, Polo IR, Zubair H, Drummer C, Shahab M, *et al.* Irisin in the primate hypothalamus and its effect on GnRH in vitro. *J Endocrinol* [Internet]. 2019;241(3):175–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/JOE-18-0574>
24. Ulker N, Yardimci A, Kaya Tektemur N, Bulmus O, Ozer Kaya S, Gulcu Bulmus F, *et al.* Irisin may have a role in pubertal development and regulation of reproductive function in rats. *J Reprod Fertil* [Internet]. 2020;160(2):281–92. Available from: <http://dx.doi.org/10.1530/REP-20-0072>
25. Garzia E, Marconi AM, Lania A, Miozzo MR, Vegni E, Priori A. Editorial: Functional hypothalamic amenorrhea seen from different perspectives. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2023;14:1167668. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2023.1167668>
26. Dipla K, Kraemer RR, Constantini NW, Hackney AC. Relative energy deficiency in sports (RED-S): elucidation of endocrine changes affecting the health of males and females. *Hormones (Athens)* [Internet]. 2021;20(1):35–47. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s42000-020-00214-w>
27. Mursu J, Ristimäki M, Malinen I, Petäjä P, Isola V, Ahtiainen JP, *et al.* Dietary intake, serum hormone concentrations, amenorrhea and bone mineral density of physique athletes and active gym enthusiasts. *Nutrients* [Internet]. 2023;15(2). Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu15020382>
28. Barbe P, Bennet A, Stebenet M. Sex-hormone-binding globulin and protein-energy mal-nutrition indexes as indicators of nutritional status in women with anorexia nervosa. *Am J Clin Nutr*. 1993;57(3):319–22.
29. Gamba M, Pralong FP. Control of GnRH neuronal activity by metabolic factors: the role of leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol* [Internet]. 2006;254–255:133–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.mce.2006.04.023>
30. Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, *et al.* A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *Obstet Gynecol Surv* [Internet]. 2011;66(10):618–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1097/ogx.0b013e31822f94c4>
31. Zerwas S, Claydon E. Eating Disorders Across the Life-Span: From Menstruation to Menopause. In *Women's reproductive mental health across the lifespan*. Cham: Springer International Publishing; 2014.
32. Rao Y. Study on the Therapeutic Effect of Nutritional Therapy Regulating Estrogen Level on Anorexia Nervosa. In *BIO Web of Conferences 2023*. Vol. 61. EDP Sciences;
33. Logue DM, Madigan SM, Melin A, Delahunt E, Heinen M, Donnell S-JM, *et al.* Low Energy Availability in athletes 2020: An updated narrative review of prevalence, risk, within-day energy balance, knowledge, and impact on sports performance. *Nutrients* [Internet]. 2020;12(3):835. Available from: <http://dx.doi.org/10.3390/nu12030835>
34. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Carter S, Constantini N, Lebrun C, *et al.* The IOC consensus statement: beyond the female athlete triad—relative energy deficiency in sport (RED-S). *British journal of sports medicine*. 2014;48:491–7.
35. Melin AK, Heikura IA, Tenforde A, Mountjoy M. Energy availability in athletics: health, performance, and physique. *International journal of sport nutrition and exercise metabolism*. Loucks AB, Thuma JR. 2003;29:297–311.
36. Prior JC. Adaptive, reversible, hypothalamic reproductive suppression: More than functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13:893889. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.893889>
37. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, *et al.* Functional hypothalamic amenorrhea: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2017;102(5):1413–39. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jc.2017-00131>

38. Barrack MT, Fredericson M, Tenforde AS, Nattiv A. Evidence of a cumulative effect for risk factors predicting low bone mass among male adolescent athletes. *Br J Sports Med* [Internet]. 2017;51(3):200–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/bjsports-2016-096698>
39. Chen L, Lu Y, Zhou Y-F, Wang Y, Zhan H-F, Zhao Y-T, *et al.* The effects of weight loss-related amenorrhea on women's health and the therapeutic approaches: a narrative review. *Ann Transl Med* [Internet]. 2023;11(2):132. Available from: <http://dx.doi.org/10.21037/atm-22-6366>
40. Shufelt CL, Torbati T, Dutra E. Hypothalamic amenorrhea and the long-term health consequences. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2017;35(3):256–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603581>
41. Torbati T, Dutra E, Shufelt C. Hypothalamic amenorrhea and the long-term health consequences. *Semin Reprod Med* [Internet]. 2017;35(03):256–62. Available from: <http://dx.doi.org/10.1055/s-0037-1603581>
42. Misra M, Katzman DK, Estella NM, Eddy KT, Weigel T, Goldstein MA, *et al.* Impact of physiologic estrogen replacement on anxiety symptoms, body shape perception, and eating attitudes in adolescent girls with anorexia nervosa: data from a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2013;74(8):e765–71. Available from: <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.13m08365>
43. Barr S, Bos C, Goshtasebi A, Kalidasan D, Mercer GW, Shirin S, *et al.* OR15-6 epidemic of subclinical ovulatory disturbances during SARS-COV2 pandemic— an experiment of nature. *J Endocr Soc* [Internet]. 2022;6(Supplement_1):A682–A682. Available from: <http://dx.doi.org/10.1210/jendso/bvac150.1409>
44. Evcili F, Demirel G. From the perspective of Turkish women: intimate partner violence and perceived stress level in the Covid-19 pandemic. *Women Health* [Internet]. 2022;62(2):108–16. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/03630242.2022.2026546>
45. Sophie Gibson ME, Fleming N, Zuijdwijk C, Dumont T. Where have the periods gone? The evaluation and management of functional hypothalamic amenorrhea. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* [Internet]. 2020;12(1):18–27. Available from: <http://dx.doi.org/10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.s0178>
46. Beitl K, Dewailly D, Seemann R, Hager M, Bünker J, Mayrhofer D, *et al.* Polycystic ovary syndrome phenotype D versus functional hypothalamic amenorrhea with polycystic ovarian morphology: A retrospective study about a frequent differential diagnosis. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2022;13:904706. Available from: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.904706>
47. Haines MS. Endocrine complications of anorexia nervosa. *J Eat Disord* [Internet]. 2023;11(1):24. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s40337-023-00744-9>
48. Jacoangeli F, Masala S, Staar Mezzasalma F, Fiori R, Martinetti A, Ficoneri C, *et al.* Amenorrhea after weight recover in anorexia nervosa: role of body composition and endocrine abnormalities. *Eat Weight Disord* [Internet]. 2006;11(1):e20-6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/bf03327748>
49. Pape J, Herbison AE, Leeners B. Recovery of menses after functional hypothalamic amenorrhoea: if, when and why. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2021;27(1):130–53. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/humupd/dmaa032>
50. Rigaud D, Pennacchio H, Bizeul C, Reveillard V, Verges B. Outcome . in AN adult patients: a 13-year follow-up in 484 patients. *Diabetes Metab*. 2011;37:305–11.
51. Skovlund CW, Mørch LS, Kessing LV, Lidegaard Ø. Association of hormonal contraception with depression. *JAMA Psychiatry* [Internet]. 2016;73(11):1154. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2387>