



Servicio de Obstetricia y Ginecología
Hospital Universitario
Virgen de las Nieves
Granada

ENDOCRINOPATÍAS CON REPERCUSIÓN EN EL CICLO MESTRUAL.

Autor (María de la Cruz Díaz Coca)

Fecha 26 Febrero 2014

INTRODUCCIÓN

El proceso reproductivo en la mujer es la consecuencia de un funcionamiento coordinado de elementos que se comunican entre sí gracias a señales de tipo endocrino y nervioso. Cualquier pequeño desajuste en alguno de los sistemas puede alterar esta cascada de contactos provocando señales anómalas que pueden condicionar alteraciones ovulatorias y menstruales. Dada la proximidad anatómica entre los órganos responsables del funcionamiento del ciclo reproductivo y aquellos que mantienen otras funciones (tiroidea, adrenal,...) no es de extrañar que alteraciones intrínsecas de éstos últimos afecten secundariamente al sistema reproductivo. A continuación se expondrán detalladamente cuáles son las patologías primarias y la repercusión que en ocasiones pueden tener sobre la salud reproductiva de la mujer.

Para que exista un ciclo menstrual normal se requiere: la integridad anatómica y funcional de las estructuras cerebrales hipotálamo e hipófisis con sus múltiples conexiones con el SN central y periférico, un ambiente endocrino metabólico general y un aparato genital bien desarrollados (útero y ovarios); por lo que cualquier anomalía estructural o funcional en alguno de éstos niveles, puede alterar la función reproductora.

ANATOMÍA Y FISIOLOGÍA DEL EJE HIPOTALAMO-HIPOFISARIO

El **hipotálamo** forma parte del diencefalo, constituye parte de la base del III ventrículo y se localiza en la base del cerebro, próximo al lugar donde los

nervios ópticos se unen para formar el quiasma óptico. En el hipotálamo se produce la síntesis y liberación de sustancias peptídicas llamadas “factores de liberación”: hormona liberadora de GH (GHRH), hormona liberadora de tirotropina (TRH), hormona estimulante de corticotropina (CRH) y hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH).

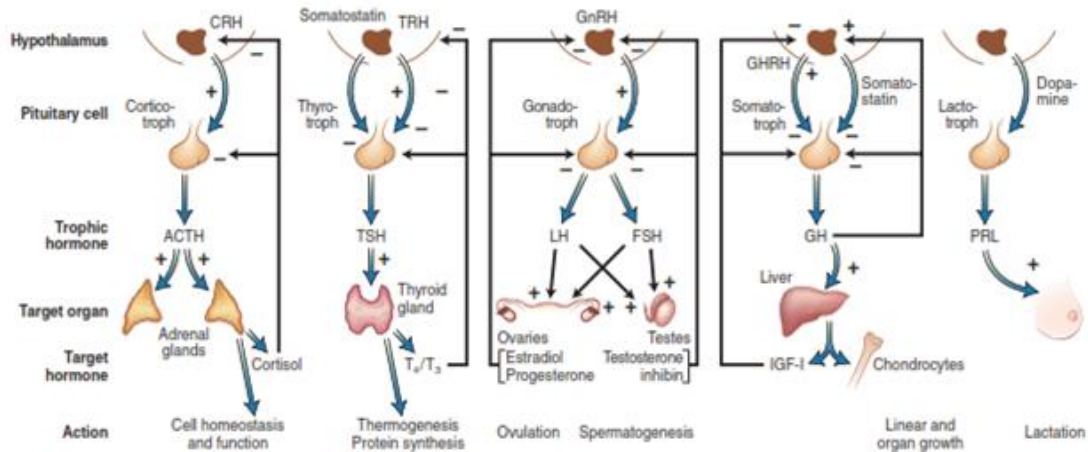
En el hipotálamo convergen multitud de circuitos procedentes de diversas zonas cerebrales, con acción estimuladora o inhibidora sobre las neuronas hipotalámicas por medio de neurotransmisores diversos. El hipotálamo “descodifica” éstos mensajes y emite una respuesta endocrina mediante los factores liberadores que llegan a través del sistema porta a la adenohipófisis, que es su principal diana.

La **hipófisis** es una glándula situada bajo el hipotálamo, alojada en la silla turca, se encuentra rodeada de tejido óseo en su totalidad excepto en su parte superior donde presenta una membrana resistente, la duramadre, la cual es atravesada por el tallo hipofisario. Además se encuentra situada justo por debajo del quiasma óptico. Anatómicamente está constituida por dos estructuras embriológica y funcionalmente diferentes: adenohipófisis (lóbulo anterior) y neurohipófisis (lóbulo posterior).

- La adenohipófisis es el lóbulo más desarrollado, formada por grupos celulares diferentes según las hormonas que sintetizan: hormona de crecimiento (GH), tiroestimulante (TSH), adenocorticotropa (ACTH), prolactina (PRL) y las gonadotropinas (FSH y LH).
- La neurohipófisis está formada por las prolongaciones o axones de las neuronas situadas en los núcleos supraópticos y paraventriculares del hipotálamo siendo sus productos de secreción la oxitocina y vasopresina.

La adenohipófisis, neurohipófisis y el hipotálamo, constituyen la unidad hipotálamo-hipofisaria, que es regulada por múltiples estructuras y señales del SNC, SNP y de tipo metabólico. A su vez, la actividad de la adenohipófisis y las hormonas sintetizadas en ella regularán la actividad de las diferentes glándulas del organismo y la secreción de hormonas de función periférica. Estas hormonas

de función, junto a factores paracrinós y autocrinos, también intervendrán en la regulación a nivel hipotálamo-hipofisario para una completa homeostasis endocrina.



ALTERACIONES DEL EJE LACTOTRÓPO

Hiperprolactinemia

Constituye la alteración hormonal del eje hipotálamo-hipofisaria más común en la vida reproductiva de la mujer. La succión por el pezón, el estrés y los altos niveles de estrógenos en sangre, son los factores fisiológicos más importantes que estimulan la secreción de PRL. Las células lactotropas de la hipófisis tienen una gran actividad, por lo que el control sobre ella es principalmente inhibitorio, siendo la Dopamina segregada por el hipotálamo el factor inhibitorio más importante. Por el contrario, la principal señal estimuladora es la TRH. De manera indirecta la oxitocina, VIP, Serotonina y norepinefrina impiden la secreción de dopamina, aumentando entonces su secreción.

- Etiología

En primer lugar, la hiperprolactinemia puede ser de origen fisiológico (embarazo y lactancia principalmente, así como las relaciones sexuales, el estrés, el sueño y el ejercicio). En segundo lugar, puede ser producida por la ingesta de ciertos fármacos que inhiben la actividad dopaminérgica en el hipotálamo (metoclopramida, domperidona, sulpirida, reserpina, alfametildopa, estrógenos, antiandrogénicos, benzodiazepinas, opiáceos, verapamilo, ranitidina...). En tercer lugar, podría estar causada por un reflejo anómalo en el arco mama-hipófisis (traumatismos torácicos, procesos inflamatorios en la

mama, lesiones medulares...). En cuarto lugar, podemos encontrar como causa de hiperprolactinemia patologías endocrinas como SOP, o hipotiroidismo primario.

El hipotiroidismo primario se asocia a hiperPRL en un 10-40% de las ocasiones y sería debido al aumento de TRH. En el hipotiroidismo ante la ausencia de un sistema de retroalimentación negativo por déficit de hormonas tiroideas; el hipotálamo, en un intento de revertir la situación, aumenta su producción de TRH, que uniéndose al receptor de membrana de la célula productora de prolactina, estimulará la síntesis y secreción de ésta.

Finalmente se debe descartar que la hiper PRL sea debida a un adenoma hipofisario secretor de PRL (prolactinoma) u otro tipo de adenoma hipofisario o lesión hipotálamo-hipofisaria que comprometa al tallo hipofisario alterando el flujo dopaminérgico inhibitorio desde hipotálamo a la hipófisis, y en consecuencia el incremento de los niveles de PRL.

Se considera hiperPRL idiopática cuando no somos capaces de evidenciar la causa del exceso de PRL que en ocasiones pueden ser cuadros transitorios, o correlacionarse con un microadenoma secretor de PRL que no se evidencia en pruebas de imagen.

En los estados de hiperPRL se produce una inhibición sobre el hipotálamo que da lugar a una disminución de la secreción pulsátil de GnRh, quedando inhibida la secreción de FSH y LH y con ello alterándose la esteroidogénesis gonadal.

- Clínica

Clínicamente estas alteraciones se manifiestan con cuadros de hipogonadismo. Las mujeres suelen presentar el clásico sd.amenorreagalactorrea. Podemos encontrar hiperprolactinemia en un 10% de las mujeres que presentan amenorrea, en un 35% de las que presentan galactorrea, y hasta en un 75% de las que presentan amenorrea y galactorrea.

La cefalea y afectación visual son frecuentes en pacientes con macroadenomas. La diplopía y parálisis de pares craneales es más frecuente en formas malignas del tumor.

El hipogonadismo causado lleva a un estado de hipoestrogenismo que se puede reflejar en problemas como la disfunción sexual (dispareunia, disminución de libido) y osteopenia.

ALTERACIONES DEL EJE TIROTROPO

Hipertiroidismo

Se denomina hipertiroidismo a la presencia de un trastorno funcional con hiperproducción, y el consiguiente paso a la sangre, de cantidades excesivas de hormonas tiroideas.

- Etiología

La Enfermedad de Graves-Basedow es la causa más frecuente de hipertiroidismo. Otras causas frecuentes son: bocios nodulares tóxicos, enfermedad de Plummer, adenoma tóxico, tiroiditis: agudas, subagudas crónicas, iatrogénico (Amiodarona, sal, pan, leche, mucolíticos...), tirotoxicosis facticia.

Otras causas infrecuentes de tirotoxicosis son: adenoma hipofisario secretor de TSH, tumores trofoblásticos, estruma ovárico, localización ectópica de tejido tiroideo (teratoma o quiste dermoide), metástasis de carcinoma de tiroides diferenciado.

- Clínica

El incremento de hormonas tiroideas circulantes puede producir diversos signos y síntomas como por ejemplo: sensibilidad al calor, sudoración excesiva, pérdida de peso, mixedema pretibial, taquicardia (casi constante), arritmias, palpitaciones, aumento de la motilidad intestinal, aumento de enzimas hepáticas, temblor fino.....

Los efectos del hipertiroidismo en la función **reproductiva** son variables. Oligomenorrea, amenorrea, disminución de la libido, ginecomastia, fertilidad disminuida en la mujer, aumento de la tasa de abortos. . La fertilidad de la mujer afectada por esta enfermedad se puede ver disminuida ya que la anovulación o la disovulación es frecuente. Aproximadamente un 20-30% de las pacientes hipertiroides presentan trastornos del ciclo siendo la incidencia de dos a cinco

veces superior a la de la población normal. Los trastornos van desde la poli, oligo e hipomenorrea a la amenorrea y su aparición está en relación directa con el exceso de hormona tiroidea y en relación inversa al peso de la paciente.

Se ha demostrado que los niveles de T4 juegan un papel más determinante que los de T3. Aunque no se conocen íntimamente los aspectos fisiopatológicos se cree que las alteraciones están probablemente condicionadas por el efecto directo de las hormonas tiroideas sobre el eje hipotálamo-hipofisario, modificando la secreción de gonadotrofinas que permanecen discretamente elevadas la mayor parte del ciclo.

También contribuye el aumento de la SHBG que induce un incremento relativo de las concentraciones totales de estradiol pero una disminución de los niveles de hormona libre que puede explicar por qué los niveles de LH son un poco elevados.

La corrección del hipertiroidismo inducirá el restablecimiento de los ciclos menstruales en un periodo no superior a tres meses.

Hipotiroidismo

El hipotiroidismo es la situación clínica caracterizada por un déficit de secreción de hormonas tiroideas, producida por una alteración orgánica o funcional de la misma glándula o por un déficit de estimulación de TSH. Es una entidad frecuente con una incidencia muy superior en el sexo femenino y que aumenta con la edad.

Es necesario recordar también el término de hipotiroidismo subclínico que es un concepto que incluye situaciones asintomáticas en las que la reducción de la función tiroidea ha sido compensada por un aumento en la secreción de TSH.

- Etiología

Las causas del hipotiroidismo se reflejan a continuación:

-Hipotiroidismo primario: hipotiroidismo idiopático (tiroiditis de Hashimoto) tiroidectomía terapéutica, radiaciones externas en la región cervical, alteraciones en la síntesis de hormonas tiroideas (defectos congénitos, yatrogenia,...). Entre los hipotiroidismos primarios debe destacarse el idiopático

que sin duda es la forma más común del hipotiroidismo del adulto, y representa el estado final de una tiroiditis autoinmune.

-*Hipotiroidismo secundario* (déficit de TSH)

- *Hipotiroidismo terciario* (déficit de TRH)

- *Resistencia periférica a las hormonas tiroideas.*

Es necesario recordar también el término de hipotiroidismo subclínico que es un concepto que incluye situaciones asintomáticas en las que la reducción de la función tiroidea ha sido compensada por un aumento en la secreción de TSH.

- Clínica

A continuación referimos las manifestaciones más frecuentes: astenia, disminución del apetito, aumento de peso, voz ronca, mixedema, piel seca, disminución de la frecuencia cardíaca, malabsorción, elevación del colesterol y del LDL, intolerancia a la glucosa, falta de concentración, hipertrofia e hiperplasia de células tirotropas hipofisarias, hiperprolactinemia, galactorrea, prolongación semivida del cortisol, ciclos anovulatorios en la mujer.

Las **irregularidades menstruales** y los problemas de hemorragias son frecuentes en las mujeres hipotiroideas. Las alteraciones del ciclo (oligomenorrea, hiper o polimenorrea y amenorrea) tienen diferente etiología dependiendo de cuál sea la causa del hipotiroidismo.

Un defecto de TRH y TSH puede acompañarse de los de GnRH, FSH y LH en lesiones estructurales y/o ocupantes de espacio a nivel hipotálamo-hipofisario (hipopituitarismo).

Aun cuando se mantenga la indemnidad del eje reproductivo central, dado que las hormonas tiroideas ejercen efectos tróficos (manteniendo funciones como la activación, estimulación y síntesis proteica) su déficit puede condicionar alteraciones de la esteroideogénesis con desarrollos foliculares anormales, anomalías del cuerpo lúteo y/o alteraciones endometriales con escasa proliferación y apenas cambios secretores.

Los niveles elevados constantes de estrógenos, causados por una disminución en su eliminación y metabolismo, favorece la inhibición de la secreción de gonadotropinas. La concentración de globulina transportadora de

hormonas sexuales en sangre puede ser baja en el hipotiroidismo. Esto reducirá las concentraciones séricas totales, pero no las libres de hormonas sexuales, y llevaría a un aumento relativo en la concentración de niveles de estrógenos libres en sangre (cambio que puede inducir a error en la evaluación de la función gonadal)

En los casos de hipotiroidismo primario, a los argumentos antes mencionados debe incluirse que el exceso de TRH, dada su capacidad de unión a la célula lactotropa puede inducir un cuadro de hiperprolactinemia favoreciendo el hipogonadismo. No obstante, las pacientes con afectación leve pueden llegar a ovular y concebir

ALTERACIONES DEL EJE SOMATOTRÓPO

Acromegalia

La acromegalia es una enfermedad poco frecuente producida por la hipersecreción crónica e inapropiada de GH que se inicia después del cierre de los cartílagos de conjunción. Su prevalencia es de aproximadamente 70 casos por millón y su incidencia anual es de 3-4 casos por millón.

- Etiología

Tanto la hipersecreción autónoma de GH como la secundaria al estímulo de GHRH, pueden conducir a la acromegalia. Los adenomas hipofisarios secretores de GH son los responsables del 98% de las acromegalias y prácticamente todos ellos son benignos. Son, en general, macroadenomas (mayores de 10mm de diámetro). Los tumores hipofisarios actúan comprimiendo las células circundantes con citoplasma granulado y éstas secretan GH o GH y PRL. Los adenomas secretores de múltiples hormonas (PRL, TSH, corticotropina, FSH y LH) además de GH son muy infrecuentes.

Existen también síndromes familiares que van asociados a la hipersecreción de GH (MEN tipo1, Síndrome de McCune-Albright...) Por último, otras causas infrecuentes de hipersecreción de GH son los tumores extrahipofisarios (tumores pancreáticos, SNC, tumores neuroendocrinos) que producen secreción ectópica de GHRH.

- Clínica

La sintomatología clínica característica de la acromegalia se establece de forma progresiva y extraordinariamente lenta por lo que en sus inicios suelen pasar desapercibidos. La edad de inicio suele ser entre los 30-50 años. Las manifestaciones clínicas derivan del aumento de secreción de GH, por un lado, y del crecimiento tumoral hipofisario con la posibilidad de compresión de estructuras vecinas por otro.

Al estar cerrados los cartílagos de conjunción, se produce un aumento de tejidos blandos y finalmente de las partes distales del esqueleto. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son: crecimiento de nariz, labios, orejas, lengua, manos, pies, mandíbula, arcos superciliares y cigomáticos, que dan lugar al aspecto facial característico, artropatía hipertrófica, síndrome del túnel carpiano, cefalea, Diabetes mellitus, aumento de riesgo cardiovascular, alteración de los campos visuales por compresión...

A nivel **reproductivo** las manifestaciones son variables. Las alteraciones menstruales (oligomenorrea o amenorrea) constituyen uno de los síntomas más frecuentes y afectan a un 70- 75% de las pacientes. Existe una relación directa entre las concentraciones de GH, el volumen de silla turca y la gravedad de las alteraciones menstruales.

Se han descrito diferentes mecanismos fisiopatológicos de la anovulación asociada al exceso de GH, entre los que figuran: la alteración del estímulo gonadotropas ya sea por destrucción directa de las células gonadotropas o por compresión del sistema vascular hipotálamo-hipofisario (compresión del tallo), amenorrea asociada a la hiperprolactinemia (adenoma de secreción mixta GH y PRL) o alteraciones centrales y periféricas de la anovulación hiperandrogénica.

Se ha descrito la asociación de acromegalia y anovulación hiperandrogénica (hirsutismo, acné y ovarios poliquísticos) siendo frecuente en estos casos el hiperinsulinismo, la insulinoresistencia y la acantosis nigricans.

ALTERACIONES EN EL EJE CORTICOTROPO

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing se produce debido a una exposición excesiva y prolongada a la acción de los glucocorticoides. La incidencia de esta alteración

es de aproximadamente 0,7-2,4 casos nuevos por millón al año y es más frecuente en mujeres que en hombres.

- Etiología

La causa más frecuente de síndrome de Cushing es el exógeno causado por la administración suprafisiológica de glucocorticoides. Por otra parte, el síndrome de Cushing endógeno está causado por la hipersecreción de glucocorticoides por parte de las glándulas suprarrenales. El síndrome de Cushing endógeno se divide en ACTH-dependiente y el ACTH no dependiente.

- *Síndrome de Cushing dependiente de ACTH* (entre el 80-85% de los casos). La Enfermedad de Cushing hipofisaria es la causa más frecuente producido por una hipersecreción crónica de ACTH hipofisaria que origina una hiperplasia adrenal bilateral con la consecuente secreción excesiva de cortisol, de andrógenos suprarrenales y de 11-DOCA (en más del 90% de los casos se detecta un microadenoma hipofisario). Otra causa sería el Síndrome de Cushing por ACTH ectópica por tumores secretores de ACTH de origen pulmonar (carcinomas pulmonares de células pequeñas). El Síndrome de Cushing por CRH ectópica es excepcional

- **Síndrome de Cushing no dependiente de ACTH* (entre el 15-20% de los casos) Producido a nivel suprarrenal por: Adenomas y carcinomas suprarrenales, Displasia suprarrenal micronodular familiar (inmunoglobulinas circulantes que estimularían el receptor de ACTH), Hiperplasia nodular autónoma en el síndrome de McCune-Albright.

- Clínica

El cuadro clínico del síndrome de Cushing varía dependiendo de la severidad y el tiempo de evolución de la enfermedad. El signo más frecuente lo constituye la obesidad centrípeta en tronco, abdomen, cara y cuello (cara de luna llena, cuello de búfalo...). Pueden aparecer manifestaciones como: debilidad muscular, miopatía esteroide proximal, estrías cutáneas de color rojo violáceo, HTA, intolerancia a la glucosa, hiperinsulinismo, DM, síndrome metabólico, osteoporosis, hirsutismo ...

Las **alteraciones menstruales** (oligomenorrea o amenorrea) aparecen en aproximadamente el 75% y se relacionan con la inhibición de gonadotrofinas por

el hiperandrogenismo. Por este motivo, el embarazo en estas mujeres es infrecuente. Los andrógenos suprarrenales también afectan a los ovarios, ya sea indirectamente por la conversión de estrógenos y la estimulación de los andrógenos ováricos, o de modo directo por inhibición de la 3 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y de la aromatasa, lo que provoca una deficiente maduración folicular y aumenta el cociente de secreción andrógenos/estradiol por los ovarios.

Hiperplasia suprarrenal

Hiperplasia suprarrenal congénita o también llamado síndrome adrenogenital es un trastorno congénito causado por el déficit parcial o total de alguna de las enzimas implicadas en la esteroidogénesis y que conducen a una deficiencia relativa de esteroides suprarrenales y exceso de producción de andrógenos. La prevalencia de hiperplasia adrenal congénita no clásica entre las mujeres hirsutas oscila de 1 a 15 por ciento en diferentes estudios.

- Etiología

El eje hipotálamo-hipofisario reacciona a la baja concentración de cortisol aumentando la secreción de ACTH en una respuesta homeostática destinada a lograr niveles normales de producción de cortisol. Esta estimulación provoca una corteza suprarrenal hiperplásica que produce andrógenos además de precursores de corticosteroides en cantidades anormales

Es casi siempre se debe a una deficiencia de 21-hidroxilasa, lo que conduce a un aumento de la producción tanto de 17-hidroxiprogesterona (el sustrato para la 21-hidroxilasa y un precursor de andrógenos) y la androstendiona. Otros defectos enzimáticos poco frecuentes son 11-beta-hidroxilasa, 3beta-hidroxiesteroide deshidrogenasa)

En la hiperplasia adrenal no clásica, la producción de cortisol no se reduce debido a un aumento compensador en la secreción de ACTH.

- Clínica

Estos trastornos se reconocerán en el nacimiento o en la infancia temprana, pero también podemos encontrar las formas no clásicas (también llamadas de aparición tardía).

Una mujer con hiperplasia suprarrenal manifiesta signos de virilización progresiva en el período postnatal, presencia de genitales externos masculinizados, edad ósea está avanzada aproximadamente 2 años, además de trastornos metabólicos como la pérdida de sal, la hipertensión y, raramente, hipoglucemia.

En el momento de la pubertad el hiperandrogenismo adrenal impide el aumento normal de gonadotrofinas, apareciendo así **alteraciones del ciclo menstrual** (menarquia tardía, alteraciones menstruales, amenorrea primaria con infertilidad) y ausencia de desarrollo mamario.

En las formas clásicas de HSC la amenorrea y la infertilidad se atribuyen a la anovulación por el estado hiperandrogénico, aunque existe un porcentaje reducido de casos en que pueden existir ciclos ovulatorios y menstruaciones normales. El alto nivel de esteroides progestagénicos (disociación andrógenos/progestágenos) ejercen un efecto “minipill” en el endometrio. La progesterona induce alteraciones a nivel del grosor endometrial y una falta de respuesta a la estimulación ovárica normal, afectándose así la fertilidad.

Además, el alto nivel de andrógenos suprarrenales, pueden convertirse en estrógenos en la periferia por la actividad aromatasa del tejido adiposo, llevando a un estado de hiperestrogenismo que junto al androgenismo, favorece la retroalimentación negativa del eje gonadal.

Las formas no clásicas se comportan de forma similar a SOPQ (hiperandrogenismo y anovulación crónica).

Amenorrea Psicógena o de estrés

- Fisiopatología

Se engloba a las situaciones de amenorrea hipotalámica funcional que no se acompañan de desnutrición, ni de ejercicio físico intenso, ni enfermedades psiquiátricas bien etiquetadas. Se considera que los factores estresantes crónicos físicos o psíquicos, conducen a una activación del eje. Hipotálamo-hipófisis-adrenal, dando lugar a un aumento de CRH, POMC, ACTH y cortisol.

Tanto la CRH como el cortisol, dan lugar a una disminución de la secreción de GnRh por parte del hipotálamo, lo que lleva a la disminución de las gonadotropinas (sobre todo la LH), siendo ésta situación dosis dependiente.

Además mencionar, que la PRL es una hormona de estrés, aumentando sus niveles en éstas situaciones y colaborando en la instauración de un hipogonadismo hipogonadotropo y con ello de las alteraciones menstruales.

El nivel de estrés necesario para la activación de eje adrenal, la producción de hormonas de estrés, y la sensibilidad a las mismas parecen ser características individuales. Además, la respuesta de eje HP-HF-adrenal al estrés, está influenciado por los niveles de estrógenos y progesterona a lo largo del ciclo menstrual.

- Clínica

La amenorrea hipotalámica funcional representa el grado extremo de supresión de GnRh, pero pueden presentarse grados intermedios que se manifiesten como fases lúteas inadecuadas, o irregularidades variables del ciclo menstrual.

Éstas mujeres parecen presentar una baja autoestima, personalidad ansiosa, alteraciones de alimentación (subclínica). La adolescencia puede considerarse en sí misma una situación estresante, durante la cual, es frecuente la presencia de alteraciones menstruales funcionales hipotalámicas.

ALTERACIONES FUNCIONALES HIPOTALÁMICAS POR INFLUENCIA METABOLISMO ENERGÉTICO

Amenorrea por ejercicio físico

El bajo peso en mujeres no siempre explica la aparición de la amenorrea. La amenorrea aparece cuando se produce un balance energético inferior a 30kcal/kg de masa magra comienza a alterarse la pulsatilidad de la LH (disminución de pulsos y aumento de amplitud) y la amenorrea.

Por otro lado el ejercicio intenso es una situación de estrés, activando el sistema simpático y el eje HP-HF-Suprarrenal. El ejercicio lleva a una activación de terminales nerviosas simpáticas que liberan noradrenalina, además de la

liberación de adrenalina por la médula suprarrenal; estimulando ambas la secreción de IL-6.

Además el metabolismo de la leptina está alterado, con niveles de leptina más bajos.

También favorecen ésta situación la coexistencia de bajo peso, trastornos alimentarios y estrés psicológico, que con frecuencia son factores concomitantes en la mujer atleta.

- Clínica

Las niñas/mujeres que practican deportes de élite presentan anomalías clínicas como causadas por un hipoestrógenismo: retraso de la menarquia, atrofia vaginal, alteraciones de la fase folicular/luteínica/amenorrea, osteopenia o osteoporosis.

Amenorrea asociada a pérdida de peso

Es la proporción de grasa corporal respecto al peso total lo que más influye en la disfunción. Es necesario un 22% de masa grasa corporal para mantener una función menstrual. Una pérdida de peso del 10-15% puede conducir a una amenorrea. Un IMC por debajo de 19 puede ser causa de amenorrea. La restricción drástica de grasas en la dieta aún sin pérdida de peso también puede desencadenar alteraciones menstruales.

La pérdida de peso da lugar a una alteración en los pulsos de GnRh y consiguientemente de FSH y LH. Ésto se explica por la influencia del Neuropeptido Y y la Leptina.

El NPY regula la sensación de apetito, aumentando su secreción en el hipotálamo durante el ayuno, activándose cuando disminuyen los depósitos de grasa corporal y tiene un efecto inhibitorio sobre la GnRh sobre mujeres hipoestrogénicas (aunque ante concentraciones de estradiol suficientes, estimularía a la GnRh)

La leptina se produce en tejido adiposo, con un ritmo circadiano, regulando la ingesta y gasto energético. Aumenta en situaciones de obesidad y disminuye con la pérdida de peso. Los niveles bajos de leptina se relacionan con alteraciones a nivel de los ejes gonadotropo, somatotropo y corticotropo.

- Clínica

Se produce un hipogonadismo hipogonadotropo (inversión del cociente LH/FSH), hipercortisolismo y anomalías en la función tiroidea, que contribuirían a la aparición de alteraciones menstruales. El hipoestrogenismo marcado conduce a una osteopenia osteoporosis.

HIPOPITUITARISMO

- Etiología

Es el déficit de una o varias hormonas hipofisarias, y si se produce un déficit total de hormonas hipofisarias se denomina panhipopituitarismo. El déficit aislado de ACTH es frecuente tras el tratamiento prolongados con corticoides exógenos. El hipopituitarismo funcional (anorexia, estrés) suele producir un defecto de GnRh, GH y a veces TSH.

Puede deberse a una hipofisitis linfocitaria autoinmune (patología que aparece durante el embarazo y postparto), Sd. De Sheehan (necrosis hipofisaria tras hemorragia intensa e hipotensión durante el parto), enfermedades infecciosas, infiltrativas (sarcoidosis, histiocitosis, tuberculosis, hemocromatosis) Apoplejía hipofisaria, Macroadenomas hipofisarios, sección del tallo, postradiación...

- Clínica

Las manifestaciones clínicas dependerán de la etiología, tiempo de instauración y hormona u hormonas deficitarias. Por ejemplo una incapacidad para la lactancia por ausencia de prolactina en el postparto (déficit de prolactina), debe orientarnos a un sd. De Sheehan.

La deficiencia de TSH, GH y ACTH causan generalmente pocos síntomas, o síntomas poco reconocibles, por lo que puede continuar sin detectarse salvo que se sospeche su existencia y se descarten específicamente.

MANEJO DIAGNOSTICO DE ALTERACIONES MESTRUALES

Aunque las alteraciones en el sistema endocrino pueden repercutir en la función reproductiva dando lugar a manifestaciones diversas como amenorrea, metrorragias, ect .La manifestación más frecuente es la amenorrea-oligomenorrea.

Los procedimientos esenciales a realizar ante la paciente que acude por alteraciones menstruales, englobarían todas aquellas pruebas elementales que un estudio de amenorrea o alteraciones en el ciclo menstrual debería tener. En el 80-85% de las ocasiones se puede llegar al diagnóstico de una amenorrea solo con una anamnesis exhaustiva una exploración detallada.

Si además podemos realizar una ecografía y unas determinaciones hormonales basales, el caso queda orientado en más del 90%de las ocasiones.

Anamnesis

El interrogatorio debe incluir preguntas de la historia familiar, personal y del momento actual. De la anamnesis debemos investigar sobre : tipo de historia menstrual- sexual , anticoncepción, estilo de vida, práctica de ejercicio físico, hábitos alimenticios, estrés emocional, fluctuaciones importantes en el peso, galactorrea, hirsutismo, cefalea, alteraciones visuales....

Debemos contemplar también otros síntomas y signos característicos de trastornos sistémicos: hipotiroidismo, hipertiroidismo, diabetes, sd. Cushing, Acromegalia....

Examen físico

El examen físico general valorará el estado nutricional, IMC y las posibles interrelaciones con otras glándulas , Tensión arterial, examen de las mamas en busca de galactorrea (espontánea y bilateral) , hirsutismo, exploración de genitales externos para descartar signos de virilización y genitales internos para valorar la adecuada estrogenización, evaluación de los signos clínicos de patología tiroidea, suprarrenal...

Ecografía

La ecografía, aparte de confirmar alteraciones a nivel de genitales internos, podemos valorar el grado de hipoestrogenismo con las características de la línea endometrial y la presencia o escasez de los folículos antrales.

Determinaciones hormonales basales

El embarazo es la primera causa de amenorrea que debemos descartar. La analítica general deberá incluir un hemograma (sobre todo en casos que manifiesten hipermenorreas) y bioquímica básica.

Las hormonas basales que nos aportan más información son la FSH, la LH, el 17-beta-estradiol, la prolactina y la TSH. Aunque la ASRM solo considera absolutamente necesarias la FSH, PRL y test de embarazo, al añadir las demás determinaciones, no aumenta excesivamente el coste y nos aporta una información que nos puede ayudar a acelerar la orientación diagnóstica. Las determinaciones se pueden realizar entre 1^o-5^o día de ciclo o tras la deprivación de gestágenos; o bien de forma aleatoria sin deprivación.

Si se realizan determinaciones hormonales de forma aleatoria, debe interpretarse teniendo en cuenta los cambios que experimentan dichas hormonas a lo largo del ciclo menstrual. En ésta situación habría que solicitar una progesterona que nos determinara si se ha producido o no la ovulación ayudándonos a la valoración hormonal.

En casos de pacientes en amenorrea, la ecografía puede ayudará a decidir si proceder o no a la deprivación. Si el grosor endometrial es de más de 5 mm se supone presencia estrogénica y deberíamos realizar la deprivación hormonal. Si la ecografía es sugestiva de escasa estrogenización, no sería necesaria la deprivación.

- Hiperprolactinemia

Como es una de las causas más comunes de amenorrea está justificado su valoración en todas las mujeres con amenorrea.

Para evitar los estudios de imágenes innecesarios y costosos, antes de diagnosticar una hiperprolactinemia es mejor repetir y confirmar los valores,

sobre todo si son valores ligeramente elevados (20-50nd/ml). Es aconsejable repetir la valoración de PRL con extracción seriada (descartando que no sea una elevación influenciada por el estrés de la punción) y de macroprolactina (prolactina no funcional que forma dímeros y trímeros ligados por inmunoglobulinas).

Se debe descartarse que la hiperprolactinemia sea atribuible a **medicamentos** u otras causas mediante la anamnesis. Si la causa puede atribuirse a un fármaco se debe considerar la repetición de los niveles en sangre de PRL tras la retirada del fármaco (consultando previamente al médico que lo prescribió).

Considerar también la elevación de PRL se asocia a una elevación de **TSH**, podría ser consecuencia de un hipotiroidismo que causa una hiperprolactinemia funcional. En éste caso se podría tratamiento para hipotiroidismo, y repetir determinación de PRL tras alcanzar el estado eutiroideo.

Si encontramos elevaciones muy altas de la prolactina o clínica **neurológica** y una vez descartado lo dicho anteriormente, debe realizarse un estudio de imagen para excluir tumores hipofisarios o hipotalámicos.

- Hipertiroidismo o Hipotiroidismo

La TSH debería ser solicitada de forma sistemática en una mujer con amenorrea, puesto que tanto el hipotiroidismo como hipertiroidismo pueden cursar con trastornos menstruales. Cualquier valor alterado en TSH debe confirmarse y acompañarse de determinaciones de tiroxina sérica (T4) para definir mejor la naturaleza y grado de trastorno tiroideo.

La TSH elevada con una concentración de T4 normal es indicativo de hipotiroidismo subclínico. Por el contrario, cuando las concentraciones de TSH son bajas y las de T4libre son normales, se recomienda pedir la T3 sérica, puesto que si está elevada se diagnosticaría un hipertiroidismo subclínico por alteración en la conversión periférica de T3 en T4.

En raras ocasiones podríamos encontrar concentraciones bajas de TSH y T4, que sugieren hipotiroidismo secundario de origen hipofisario. En este caso se

requiere una evaluación adicional para determinar su causa, y evaluar si otras funciones hipofisarias están también afectadas (hipopituitarismo).

La determinación de anticuerpos antitiroideos sería útil para descartar patología autoinmune.

- Otras determinaciones

Deberás realizarse otras determinaciones hormonales específicas cuando exista una sospecha clínica concreta que pueda ser responsables de los desórdenes menstruales que refiere la paciente

Acromegalia: IGF-1 con valores aumentados para la edad y sexo. Para confirmarlo se haría la prueba de supresión con la sobrecarga oral de glucosa, sino se suprime sería diagnóstico de Acromegalia.

Sd.Cushing: Medición de cortisol urinario en 24horas. Se puede medir también la supresión con 1mg dexametasona nocturna, además de medir el ritmo circadiano de cortisol en saliva y sangre nocturnos.

También es recomendable que mujeres en las que se evidencian macroadenomas mediante técnicas de imagen, se sometan a pruebas de función hipofisaria para descartar otras deficiencias hormonales por un *pan-hipopituitarismo* (T4 libre, IGF, concentración de cortisol por la mañana(6.00-9.00am)

Por último, el diagnóstico de *amenorrea hipotalámica funcional* se realiza por exclusión, basándose en una determinación de FSH baja o normal con bajos niveles de estrógenos, sin lesión tumoral en la silla turca, ni razón para sospechar la existencia de otras causas hipofisarias poco frecuentes de hipogonadismo hipogonadotropo. Lo atribuimos entonces a situaciones de estrés físico, emocional o nutricional. Con frecuencia en estos casos, la concentración de FSH es mayor que la de LH.

Requerimientos Opcionales

Test de orientación diagnóstica con gestágenos/ estrógenos progesterona:
Actualmente se pone en duda la realización sistemática de éstos test diagnósticos, ya que con la clínica, exploración, datos ecográficos y analíticos,

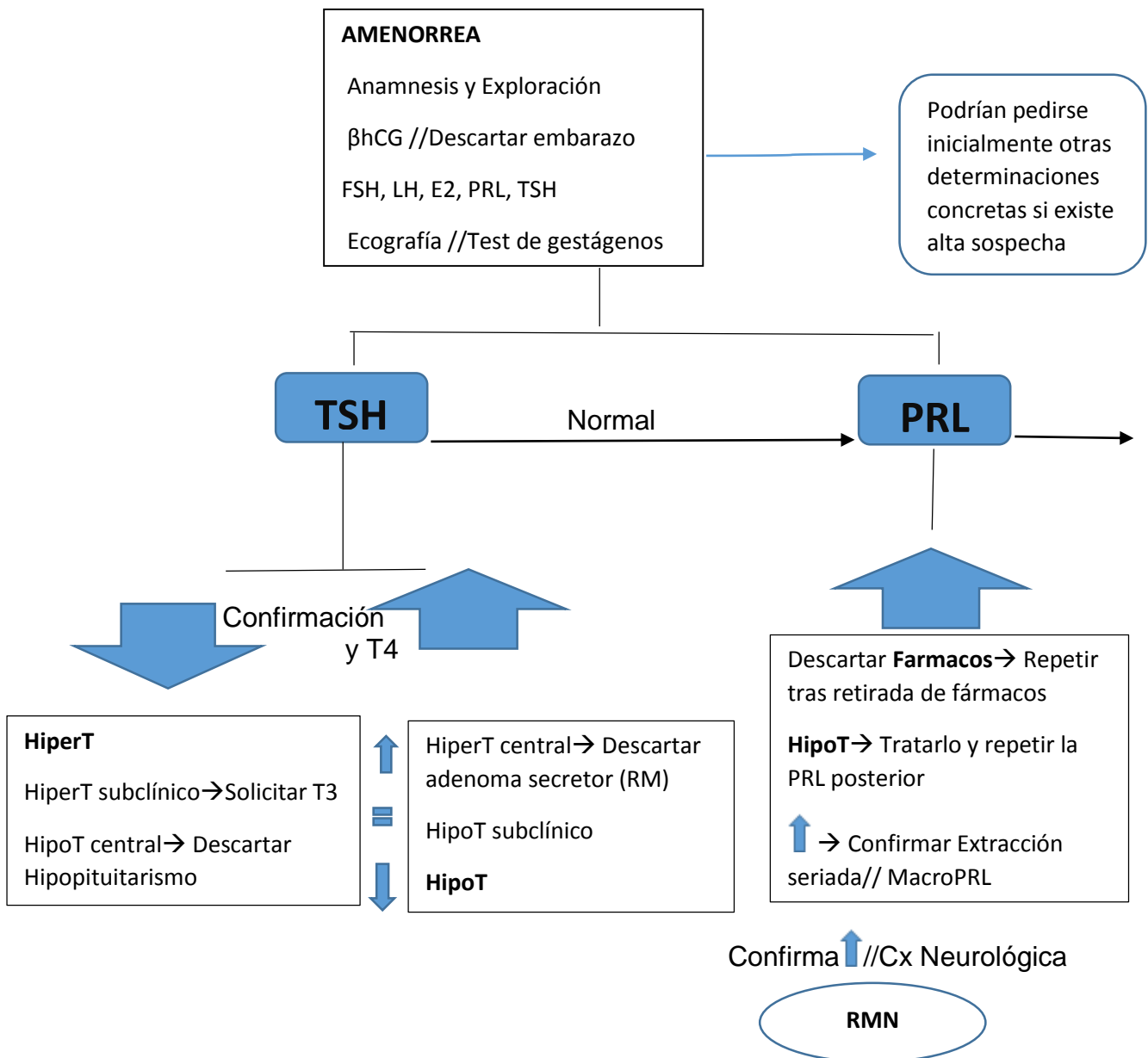
podemos hacernos una idea de la anatomía genital y del grado de estrogenismo; por lo que no se consideran imprescindibles. Además del alto porcentaje de falsos positivos y negativos.

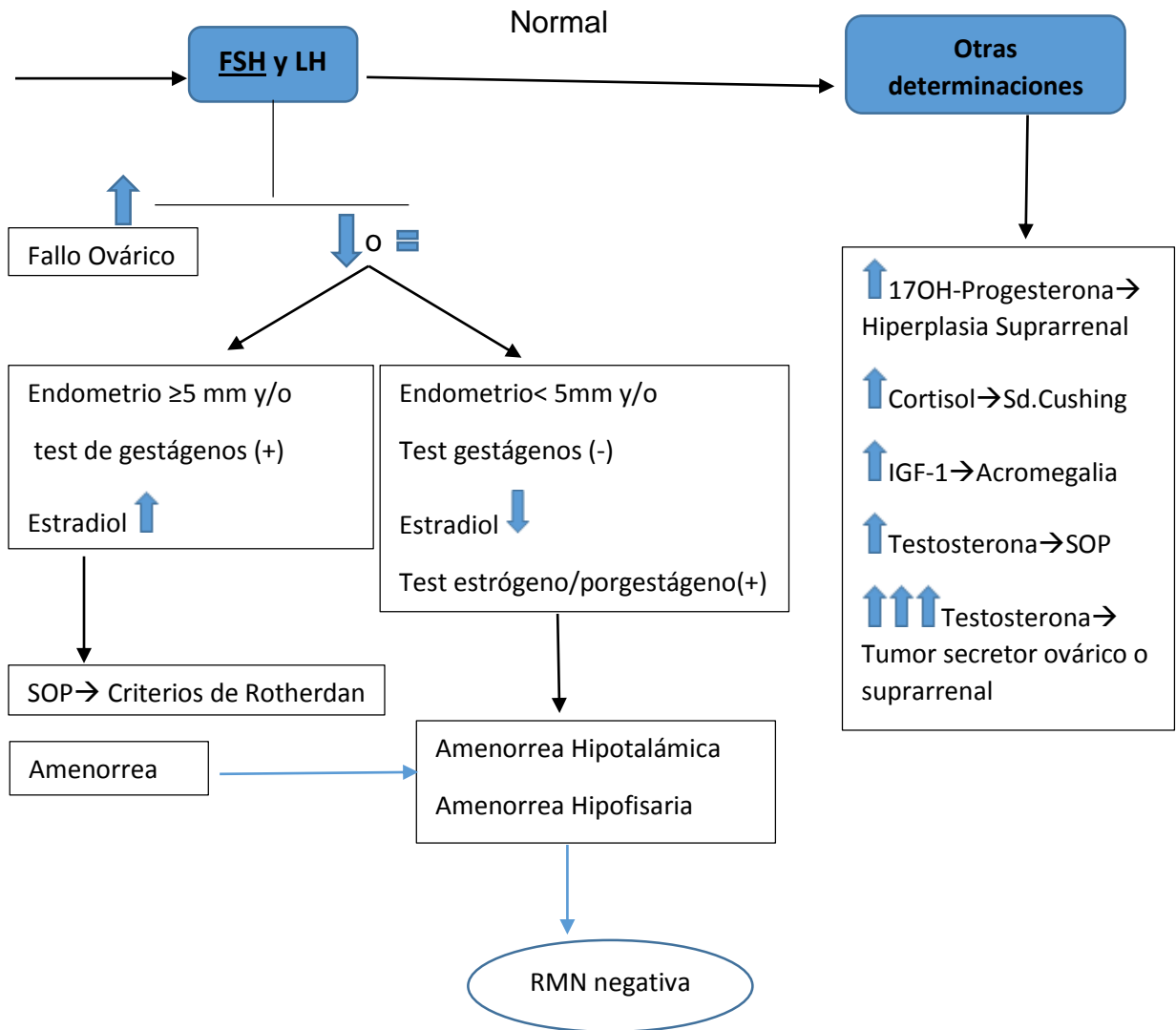
Densitometría ósea: (hipoestrogenismo)

Campimetría:(adenomas hipofisarios compresivos),

Intervención de otros especialistas: (Endocrinología, M. Interna, Neurología...)

Cuando la amenorrea es solo un síntoma de patologías que competen a otros especialistas, es importante que el ginecólogo, tras una orientación diagnóstica inicial, pueda derivar a la paciente para completar el diagnóstico y su mejor seguimiento y tratamiento.





BIBLIOGRAFÍA

1. Sperrof L, Glass RH and Kase NG. Neuroendocrinología. En: Sperrof, Glass RH and Kase NG. Eds: Endocrinología Ginecológica Clínica y Fertilidad. 8ª ed. Baltimore. Williams and Wilkin. 2011:157-197.
2. Sperrof L, Glass RH and Kase NG. Amenorrea. En: Sperrof, Glass RH and Kase NG. Eds: Endocrinología Ginecológica Clínica y Fertilidad. 8ª ed. Baltimore. Williams and Wilkin. 2011:435-493.
3. Sperrof L, Glass RH and Kase NG. Anovulación crónica y Poliquistosis. En: Sperrof, Glass RH and Kase NG. Eds: Endocrinología Ginecológica Clínica y Fertilidad. 8ª ed. Baltimore. Williams and Wilkin. 2011:495-531.

4. Graña B. Regulación neuroendocrina del eje reproductor. En: Tur P, Herrero G y Graña B. Amenorrea Central.1ºed. Buenos Aires. Médica Panamericana. 2010:1-19
5. Navarro S y Herrero G. Amenorrea hipotalámica funcional. En: Tur P, Herrero G y Graña B. Amenorrea Central.1ºed. Buenos Aires. Médica Panamericana. 2010:55-70
6. Checa V, Chueca V, Beguería F y Tur P. Hiperprolactinemias. En: Tur P, Herrero G y Graña B. Amenorrea Central.1ºed. Buenos Aires. Médica Panamericana. 2010:83-100
7. Salvador A .Diagnóstico y evaluación de la función hipotálamo-hipofisaria. En: Tur P, Herrero G y Graña B. Amenorrea Central.1ºed. Buenos Aires. Médica Panamericana. 2010:29-40
8. Alejos O y Espinos JJ. Endocrinopatías con repercusión en la patología reproductiva de la mujer.En: Bajo A, Kazlauskas, Bajo A. Fundamentos de ginecología. 1ºed. Madrid. SEGO.2009:81-99
9. Roberts-Wilson T, Spencer B, Fantz C. Using an algorithmic approach to secondary amenorrhea: Avoiding diagnostic error. Clin Chim Acta. 2013.(423):56-61