



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en farmacia

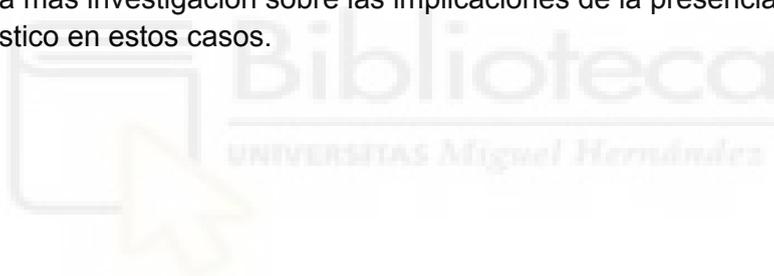
Intervenciones para la estimulación de la función hipotálamo-pituitaria-gonadal en amenorrea funcional hipotalámica: Efectividad y cambios inducidos.

Memoria de trabajo de fin de grado
Sant Joan d'Alacant
Febrero 2025

Autora: Natalia Esteve Moya
Modalidad: Revisión bibliográfica
Tutor: José Ricardo Nalda Molina

Resumen

Introducción: La amenorrea funcional hipotalámica se define como la ausencia de menstruación y anovulación crónica. Aproximadamente el 30% de los casos de amenorrea secundaria en mujeres en edad reproductiva son debidos a esta condición, cuyas principales causas son la exposición crónica al estrés, un exceso de actividad física y/o una ingesta calórica insuficiente mantenidos en el tiempo. Esta condición cursa con alteraciones metabólicas y endocrinas que producen la supresión de la secreción de hormona liberadora de gonadotropinas en el hipotálamo y por lo tanto, la reducción de los niveles plasmáticos de hormona luteinizante y hormona foliculoestimulante, incapaces de mantener la función reproductiva normal además de otras afectaciones a nivel de salud cardiovascular, ósea y mental. **Objetivo:** El presente trabajo pretende evaluar los efectos a nivel neuroendocrino y la eficacia de algunos de los tratamientos usados en pacientes con amenorrea funcional hipotalámica. **Método:** Revisión sistemática en las bases de datos relacionadas con el ámbito de la salud PubMed y Scopus. **Resultados:** De las 81 publicaciones inicialmente devueltas por la búsqueda, se incluyeron 13 para su estudio tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión. **Conclusión:** La administración pulsátil de GnRH se considera el tratamiento de elección para inducir la ovulación en casos de amenorrea funcional hipotalámica y otras relacionadas. Los resultados observados también demuestran que el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal mantiene su funcionalidad en estas pacientes. Por otra parte, se necesita más investigación sobre las implicaciones de la presencia de morfología de ovario poliquístico en estos casos.



Índice

Introducción	3
Definición y prevalencia	3
Fisiopatología	4
Diagnóstico	6
Implicaciones para la salud	7
Implicación del síndrome del ovario poliquístico	10
Manejo	11
Métodos	12
Diseño	12
Búsqueda sistemática	12
Resultados	13
Discusión	23
Conclusiones	37
Bibliografía	38



Introducción

Definición y prevalencia

La amenorrea funcional hipotalámica (en adelante FHA por sus siglas en inglés) se define como la ausencia de menstruación y anovulación crónica debido a la secreción inadecuada de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) y la consecuente alteración del eje hipotálamo-hipófisis-ovario (HPO) en ausencia de causas anatómicas u orgánicas ⁽¹⁾⁽³⁾

La FHA es la causa de aproximadamente el 30% de los casos de amenorrea secundaria en mujeres en edad reproductiva ⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾, definiendo la amenorrea secundaria como la ausencia de menstruación durante más de 3 meses o la presencia de ciclos irregulares que exceden los 45 días de forma constante.⁽²⁾

Los principales detonantes de esta condición son la exposición crónica al estrés, el exceso de actividad física y/o la ingesta calórica insuficiente, mantenidos en el tiempo.⁽¹⁾ La supresión hipotalámica aparece como una respuesta adaptativa del organismo a estos factores, pasando por una serie de irregularidades hasta alcanzar, gradualmente la anovulación total (amenorrea, oligomenorrea, ciclo anovulatorio así como, acortamiento de la fase lútea). Algunos autores describen esta gradualidad como alteraciones ovulatorias subclínicas (SOD, Subclinical Ovulatory Disturbances) ⁽⁵⁾ que quedan demostradas por la existencia de irregularidades en el ciclo previas a la pérdida de la menstruación.⁽¹⁾ Desde una perspectiva más fisiológica Meczekalski et al. definen un espectro que abarca desde una disminución en la frecuencia de secreción de hormona luteinizante (LH) hasta la ausencia total de su liberación, pasando por variedad de patrones de frecuencia y amplitud que incluyen casos de normalidad aparente.⁽⁷⁾

Además, se ha visto que puede existir una predisposición genética a desarrollar esta condición en presencia de los factores detonantes⁽⁶⁾

El mecanismo final mediante el que se expresa la FHA se fundamenta en la supresión de la secreción pulsátil de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH). Esto resulta en la reducción, tanto de la frecuencia como de la amplitud de pulso de LH y por tanto en la disminución de los niveles de LH y hormona foliculoestimulante (FSH) circulantes, incapaces de mantener la función reproductiva y con otras implicaciones a nivel de salud cardiovascular, ósea y mental.

En definitiva, mientras que la amenorrea secundaria es definida como la ausencia de menstruación después de un periodo de tiempo en el que esta se estableció y mantuvo con normalidad. Su fisiopatología se explica gracias al componente hipotalámico, es decir, al conjunto de alteraciones neuroendocrinas con origen a nivel hipotalámico; con la supresión de la secreción de GnRH que terminan expresándose a nivel gonadal, mediante una reducción en los niveles de estrógenos y progestágenos, resultando en la anovulación y el cese del sangrado menstrual.

Fisiopatología

La FHA carece de causa orgánica. Subyace a una alteración en el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPG) cuya susceptibilidad a la inhibición varía entre individuos, siendo en unas mujeres es más probable que en otras que esta alteración se desarrolle en presencia de los mismos factores.

Los factores que pueden desencadenar la supresión de la secreción pulsátil de GnRH y por lo tanto la FHA son:

Estrés

La respuesta fisiológica al estrés implica un aumento en la secreción de la hormona liberadora de corticotropina (CRH), lo que conduce a un aumento en la liberación de glucocorticoides, entre los que se encuentra el cortisol, cuyos niveles basales se encuentran elevados en pacientes con FHA.

El estrés, tanto a nivel físico como mental, es percibido como una amenaza por el organismo, activando la región límbica del encéfalo lo que desencadena una respuesta neuroendocrina. La amenorrea hipotalámica como consecuencia del estrés es producto de la interacción entre el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal (HPA) y el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal (HPO) a través de la CRH ya que la elevación de esta hormona inhibe la secreción pulsátil de GnRH, tanto directa como indirectamente a través del cortisol ⁽²⁾.

La inhibición indirecta se produce a su vez a dos niveles: por la acción del cortisol sobre las neuronas secretoras de GnRH y al interactuar con las neuronas secretoras de kisspeptina, proteína que ha demostrado estimular la acción de las primeras. Ambos mecanismos conducen a una reducción en la síntesis y liberación de GnRH.⁽¹⁾⁽⁴⁾

Se ha observado que las pacientes con FHA lidian peor con factores estresantes, presentando aumentos mayores en los niveles de cortisol, la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea⁽²⁾, hechos que refuerzan esta idea. Además, las pacientes con FHA suelen presentar un perfil de personalidad muy exigente, con altas expectativas sobre sí mismas y sobre los demás, con una constante necesidad de aprobación y reconocimiento así como patrones afectivos condicionados. Todas estas características actúan como estresores que activan de manera crónica el eje HPG del mismo modo que lo hace la vivencia de eventos traumáticos o el estrés crónico asociado al estilo de vida. Por lo tanto, incluso sin necesidad de un bajo aporte energético todos estos factores pueden terminar en la inhibición del eje HPG.⁽²⁾⁽³⁾ Algunos autores incluso consideran la FHA asociada a estrés una de las causas más frecuentes de amenorrea. ⁽²⁾⁽⁷⁾

También se ha observado relación entre los niveles de CRH y cortisol y la secreción pulsátil de LH, encontrando que a mayores niveles de los primeros, menor es tanto la frecuencia como la amplitud de pulso de la segunda. Este hecho junto a la presencia de receptores para CRH y cortisol en las neuronas de kisspeptina, mencionado anteriormente, refuerza la idea de que estas últimas actúan como lazo de unión entre ambos factores. ⁽³⁾⁽²⁾⁽¹⁾

Metabolismo y balance energético

La kisspeptina es una proteína que regula la función reproductiva como ha sido evidenciado en varios estudios en los que se ha observado la expresión de receptores para esta sustancia en los axones de las neuronas secretoras de GnRH. Además, se ha observado relación directa entre la administración de kisspeptina exógena con un aumento en la secreción de GnRH y con un aumento de los niveles de LH y de FSH.⁽⁷⁾ Así mismo, las neuronas secretoras de kisspeptina tienen receptores para el Neuropeptido Y (NPY) y Dinorfina (Dyn), por lo que estas neuronas se conocen como KNDy (Kisspeptin/neurokininB/Dynorphin), siendo la actuación conjunta de estos neurotransmisores la que finalmente regula la secreción pulsátil de GnRH.⁽⁷⁾

Además, las neuronas KNDy también expresan receptores estrogénicos, que ejercen un *feedback* negativo sobre la secreción de GnRH cuando los niveles de estrógenos circulantes son altos.⁽²⁾ ¿Por qué es esto importante? Porque las neuronas secretoras de kisspeptina actúan como conexión entre el estado energético y la función reproductiva a través de otras moléculas: leptina, ghrelina e insulina. Existen varios estudios que demuestran que estos mediadores regulan tanto el estado energético y metabólico como el funcionamiento de las neuronas secretoras de GnRH y por lo tanto el ciclo menstrual⁽³⁾ a través de la secreción de kisspeptina, así como expresión de receptores para esta sustancia.⁽²⁾⁽⁴⁾

La leptina es una hormona anorexigénica secretada por los adipocitos en proporción a la grasa corporal y que tras el desarrollo sexual regula la función reproductiva al actuar sobre las neuronas secretoras de kisspeptina.⁽⁴⁾ Ante un balance energético negativo crónico sus niveles se encuentran disminuidos (hipoleptinemia) lo que resulta en una regulación a la baja de la función reproductiva al disminuir la síntesis de GnRH.⁽²⁾

Se ha observado que sus niveles se encuentran disminuidos en pacientes con FHA respecto a mujeres sanas. Además, existen estudios en los que la administración de leptina exógena provoca un aumento de los niveles de estrógenos y de progesterona plasmáticos. No se conocen exactamente los mecanismos subyacentes pero pueden implicar acciones tanto periféricas como centrales: niveles altos de leptina favorecen la maduración del ovocito, la ruptura del folículo y la formación del cuerpo lúteo. Algunos estudios en los que se ha eliminado los receptores cerebrales de leptina han causado infertilidad y otros en los que estos se han bloqueado han resultado en la disminución de la secreción pulsátil de LH.⁽²⁾⁽⁴⁾⁽³⁾

La ghrelina actúa sobre vías similares a la leptina pero con una función contraria en cuanto a la regulación del balance energético, tratándose de una hormona orexigénica. En cuanto a la función reproductora, actúa inhibiendo el eje hipotálamo-pituitaria-gonadal y se ha encontrado relación directa entre la práctica de ejercicio de alta intensidad, un bajo peso y grasa corporal así como de la existencia de conductas alimentarias desordenadas con una elevación de los niveles de ghrelina. También se ha observado relación entre esto y el retraso en la recuperación de la menstruación.⁽²⁾⁽⁴⁾⁽⁷⁾

Por otra parte, la administración exógena de ghrelina ha demostrado producir un descenso en la secreción pulsátil de GnRH. Además, tras un aumento en la ingesta calórica mantenido en el tiempo, los niveles disminuyen e incluso puede suceder la recuperación de

la menstruación. Tampoco se conocen exactamente las vías que regulan estos mecanismos, pero se ha observado relación con las neuronas secretoras de kisspeptina.⁽⁴⁾

En cuanto a la insulina, que se libera como respuesta a la presencia de glucosa en sangre tras la ingesta, existe relación entre el incremento en sus niveles plasmáticos y el aumento en la secreción pulsátil de LH ⁽²⁾. También se ha observado que un balance energético negativo se relaciona con menor concentración de este péptido y que en mujeres con FHA, los niveles plasmáticos de insulina tras la ingesta son menores que en aquellas con una función hipotalámica normal. ⁽⁴⁾

El neuropéptido Y (NPY) es otro mediador orexigénico que presenta asociación directa con la secreción de GnRH. El NPY estimula la secreción de hormona liberadora de LH produciendo un aumento total en los niveles de LH proporcional a la cantidad de NPY. Además, en presencia de estradiol y otros esteroides sexuales, induce la síntesis de GnRH observándose niveles plasmáticos menores cuando los estrógenos son bajos ⁽⁷⁾.

En resumen, la leptina, la grelina y la insulina actúan sobre las neuronas liberadoras de kisspeptina a nivel hipotalámico y a su vez, la kisspeptina ejerce una función reguladora induciendo la secreción de GnRH. La leptina y la insulina estimulan la secreción de kisspeptina por lo tanto, al reducir sus concentraciones plasmáticas como resultado de un balance energético negativo, disminuye la actividad de las neuronas secretoras de kisspeptina. Por su parte, la grelina inhibe estas neuronas de manera fisiológica, por lo que los niveles más altos observados en FHA ejercen un mayor efecto supresor.

Diagnóstico

El diagnóstico diferencial de la causa de la amenorrea es de gran importancia ya que, el manejo será diferente en función de la fisiopatología subyacente.⁽⁴⁾

En primer lugar, es necesario descartar el embarazo. Seguidamente debe evaluarse la historia clínica y familiar así como algunos de los parámetros sanguíneos más característicos de las patologías asociadas a la amenorrea: gonadotropinas, estrógenos y progestágenos, prolactina, hormona antimulleriana (AMH) así como la función tiroidea. Las mujeres con FHA se caracterizan por presentar hipogonadismo hipogonadotrópico, que cursa con un déficit de GnRH y por lo tanto resulta en concentraciones plasmáticas disminuidas de LH, FSH y estradiol respecto a las mujeres eumenorreicas.

El análisis de la hormona del crecimiento y del cortisol también contribuyen a orientar el diagnóstico. Niveles elevados de cortisol y disminuidos de factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) han mostrado relación directa con la reducción en la secreción de GnRH y por lo tanto de LH. Por otra parte, la concentración elevada de la hormona del crecimiento (GH) es indicativo del estado hipometabólico que presentan la mayoría de estas pacientes. La GH induce la lipólisis, que proporciona sustrato para la gluconeogénesis con el objetivo de cubrir las demandas energéticas del organismo.

Otras patologías que también cursan con amenorrea y que por lo tanto es importante descartar son: alteraciones de la función tiroidea, insuficiencia ovárica prematura, hiperprolactinemia, síndromes de origen genético, alteraciones estructurales o síndrome de

ovario poliquístico (PCOS). Para este propósito se utilizan técnicas de imagen como la resonancia magnética o la ecografía, así como test genéticos o del test de progestina, entre otros.

En cuanto a la historia clínica, teniendo en cuenta la etiología de la FHA y sus implicaciones metabólicas, deben evaluarse los hábitos dietéticos y de ejercicio, cambios de peso y episodios de estrés psicológico.

Implicaciones para la salud

Salud ósea

La densidad mineral ósea (DMO) es un predictor de salud y calidad de vida muy importante en la mujer. Entre el 40 y el 60% de la masa ósea se desarrolla durante las etapas finales de la adolescencia, coincidiendo con la edad en que la mayoría de pacientes desarrolla la FHA.⁽¹⁾ Esto afecta a la cantidad máxima de masa ósea (pico de masa ósea) que se desarrolla. En las mujeres suele alcanzarse a los 30 años, edad a partir de la cual comienza a descender. La reducción de este pico aumenta el riesgo de baja densidad mineral ósea y por tanto el riesgo de fracturas del mismo modo que ocurre en la etapa perimenopáusicas. Además, el sexo femenino es de por sí más propenso a la osteopenia y la osteoporosis debido a que se alcanza un menor pico de masa ósea que en el hombre.⁽⁷⁾

El papel de los estrógenos en el metabolismo óseo es muy amplio. Por una parte, estimulan la formación de hueso y disminuye su resorción. Además, activan las unidades formadoras de hueso así como la síntesis de algunos de los factores de crecimiento más importantes (GH, IGF-1, TGF...) y también contribuyen a la reducción de los niveles de citoquinas proresortivas (p.ej.: IL-6, IL-1 y TNF α).⁽¹⁾⁽⁷⁾

Las pacientes con FHA se caracterizan por presentar niveles elevados de cortisol. Esta hormona ejerce un papel supresor de la actividad osteoblástica y activador sobre la osteoclástica además de provocar alteraciones en el metabolismo del calcio y en la secreción de GH y IGF-1.⁽¹⁾ La baja disponibilidad energética sufrida en muchos casos de mujeres con FHA también afecta a estos dos mediadores al generar resistencia a la hormona del crecimiento y reducir la síntesis y secreción de IGF-1.⁽¹⁾ Otro efecto del déficit energético y del bajo porcentaje de masa grasa corporal asociado a él es la reducción de los niveles de leptina, hormona que actúa estimulando el crecimiento óseo e inhibiendo la resorción.⁽¹⁾ Por otra parte, los déficits alimentarios comúnmente asociados a esta condición conlleva un aporte dietético insuficiente de calcio y vitamina D3, cuyo papel en la salud ósea es ampliamente reconocido⁽⁷⁾.

Finalmente, estas pacientes suelen presentar bajo peso asociado a una baja masa muscular, factor que por sí solo es predictor de baja densidad mineral ósea.

Salud cardiovascular

Se han encontrado receptores estrogénicos tanto a nivel coronario como a nivel periférico mediante los cuales el estradiol ejerce un papel protector a nivel cardiovascular. El hipoestrogenismo se asocia con una pérdida en la función endotelial, desequilibrios del óxido nítrico, alteración de la función autonómica del corazón, activación del SRAA y por tanto aumento de la tensión arterial y cambios en el perfil lipídico. ⁽⁷⁾

La función protectora contra las enfermedades arterioscleróticas del estradiol también se relaciona con su papel en la reducción de las especies reactivas de oxígeno, la oxidación de las moléculas de LDL y la inhibición de la proliferación del músculo liso. ⁽¹⁾

Estos datos han sido estudiados por diversos autores. Por ejemplo, en el estudio WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) se demostró la relación entre el hipoestrogenismo de origen hipotalámico y un riesgo aumentado de enfermedad arterial coronaria en mujeres premenopáusicas. ⁽⁸⁾

Los riesgos a largo plazo no están específicamente estudiados, pero dado que las enfermedades cardiovasculares son la primera causa de muerte en las mujeres en los países desarrollados, es importante vigilar estos factores en los casos de FHA.

Estado psicológico, comportamiento y capacidad cognitiva

A pesar de que los estudios sobre la función cognitiva en la FHA son limitados, los esteroides sexuales y particularmente el estrógeno juegan un papel importante en el estado anímico de las mujeres. Además, se han estudiado cambios en la actividad de varios neurotransmisores, neuropéptidos y neuroesteroides a nivel cerebral; especialmente serotonina, dopamina y alopregnanolona, cuyas fluctuaciones afectan al estado de ánimo. ⁽⁷⁾

Las pacientes con FHA presentan un perfil psicológico caracterizado por mayor dificultad para lidiar con las dificultades cotidianas, inseguridad social, patrones de relación dependientes y preocupación excesiva, entre otros. ⁽¹⁾ También muestran una tendencia superior a la media en cuanto a niveles de ansiedad, comportamientos obsesivos, estado depresivo, hostilidad e irritabilidad, así como mayor tensión muscular, conductancia de la piel y menor temperatura corporal periférica (definido como perfil de estrés psicopatológico, PSP) presentando diferencias estadísticamente significativas frente a mujeres eumenorreicas. Estos factores se han estudiado en pacientes con FHA con normopeso, descartando el bajo peso como factor de confusión. ⁽⁹⁾

Todos estos factores son percibidos como una amenaza por el organismo ante la cual se produce la activación del sistema límbico, que conlleva una respuesta neuroendocrina. Ante estos estímulos adversos suceden dos acontecimientos; por una parte, el sistema nervioso simpático se activa, liberando adrenalina y noradrenalina, lo que conlleva un aumento de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. Y por otra parte, el hipotálamo secreta hormona liberadora de corticotropina, desencadenando la liberación de ACTH que activa el eje hipotálamo-pituitaria-adrenal, secretando glucocorticoides, entre ellos el cortisol. Este afecta al metabolismo de la glucosa y de los lípidos ya que el organismo busca obtener energía de forma rápida, aumenta el flujo sanguíneo y también afecta al comportamiento. Además, se

ha demostrado correlación entre los niveles de cortisol y la *Hamilton Rating Scale for Depression and Anxiety*, algo a tener en cuenta debido a los riesgos para la salud derivados de niveles excesivos de cortisol.⁽⁷⁾⁽⁹⁾

El hipoestrogenismo inducido por este estado está relacionado con una peor función cognitiva debido a que varias hormonas estrogénicas participan en la formación de sinápsis en múltiples áreas del cerebro. Además, su papel en la regulación de la síntesis de varios neurotransmisores entre los que se destacan la dopamina y la serotonina explica las altas tasas de depresión y ansiedad observado en las mujeres con FHA.⁽¹⁾

En condiciones normales, tras un periodo de adaptación la respuesta al estrés se extingue; sin embargo hay casos en los que la respuesta se mantiene, bien por prolongación de la exposición a los estímulos estresantes o bien por imposibilidad de adaptación.

Por lo tanto, se concluye que la implicación de la FHA a nivel psicológico y cognitivo es bidireccional.⁽¹⁾ Por una parte, las alteraciones en cuanto a la liberación de neurotransmisores y otros mediadores, debidas al estado de hipoestrogenismo, se presenta en forma de cuadros de estrés en forma de hiperactivación ansiosa y depresión. Esta hiperexcitación conlleva una mayor actividad simpática de base condicionando una reactividad alta frente a estímulos, dificultad para la autorregulación emocional y una menor capacidad cognitiva.⁽⁹⁾ Por otra parte, este mismo estado de hiperexcitación conduce hacia la supresión del eje HPO detonando la amenorrea.⁽¹⁾

Fertilidad y sexualidad

El perfil de alteraciones metabólicas y neuroendocrinas implicado en el estado hipogonadotrópico e hipoestrogénico ha sido explicado anteriormente en este trabajo. Sin embargo, debido a sus consecuencias tanto a corto como a largo plazo para la salud y función reproductiva de las pacientes se resumen a continuación, introduciendo algunos detalles.

La deficiencia en la secreción de GnRH conlleva una insuficiente secreción de LH y FSH. Esto induce un estado de hipoestrogenismo que determina una disfunción ovulatoria o anovulación. Tanto para el endometrio como para los folículos la pérdida de los cambios cíclicos en los niveles de estrógenos y progesterona supone una pérdida de las adaptaciones de estos tejidos, permaneciendo constantemente en la fase temprana del ciclo menstrual, que a corto plazo, esto se traduce en la pérdida de la capacidad de embarazo espontáneo.

Cuando se presenta en la adolescencia, el retraso en la pubertad y el infradesarrollo de los caracteres sexuales secundarios y terciarios pueden afectar negativamente al embarazo incluso después de la recuperación; implicando mayor riesgo de aborto o parto prematuro y desarrollo fetal comprometido.⁽⁷⁾ Además, estas mujeres presentan mayor riesgo cardiovascular debido al hipoestrogenismo, lo que también puede conllevar complicaciones durante el periodo gestacional. Tampoco hay que olvidar la importancia de los comportamientos de riesgo tales la restricción calórica o la actividad física excesiva para el

desarrollo del feto y la salud de la madre, por lo que la recuperación cognitiva y conductual es fundamental ⁽¹⁾

A pesar de esto, la mayoría de los casos de infertilidad son reversibles. La función hipotalámica está conservada, mostrando respuesta a las pruebas de estimulación con GnRH. Además, en las pacientes con FHA la hormona antimülleriana mantiene sus niveles normales. La AMH es producida por los folículos, siendo un marcador de la reserva ovárica. Sin embargo, también existen individuos que no recuperan la menstruación tras la desaparición de los factores causantes de la FHA y otras que a pesar de recuperar la menstruación permanecen estériles, manteniendo perfiles alterados de la función hipotalámica. ⁽¹⁾

Por otra parte, la sexualidad de estas pacientes puede verse afectada tanto por los factores psicológicos como los hormonales. Algunos autores defienden que las mujeres con FHA tienen más problemas sexuales que controles sanos. Por ejemplo, los estados depresivos o ansiosos así como las alteraciones del ánimo están relacionadas con un menor deseo sexual. Así mismo, el estado hipoestrogénico de estas mujeres afecta a la salud del tracto genital y en la modulación del impulso sexual debido al papel que ejercen hormonas como las gonadotropinas, la progesterona o los estrógenos sobre ellos.

Implicación del síndrome del ovario poliquístico

El síndrome de ovario poliquístico (SOP) se considera uno de los diagnósticos endocrinos más comunes en mujeres en edad reproductiva, afectando a un 6-10% de este grupo de población. ⁽¹³⁾

No existe un consenso sobre los criterios diagnósticos debido a la complejidad de su fisiopatología y la variabilidad en cuanto a la presentación clínica. A pesar de esto, sí se conocen las principales características de este síndrome, siendo la presencia de hiperandrogenismo y trastornos a nivel ovárico suficientes para su sospecha. ⁽¹²⁾

Definir la presencia de SOP en la adolescencia es incluso más retante ya que la mayoría de síntomas coinciden con los típicos del proceso de cambio a nivel hormonal que acontece en este periodo del desarrollo de la mujer. Sin embargo, debido a la alta prevalencia de PCOS observada en pacientes de FHA y al desarrollo temprano de esta última condición, también en la adolescencia, es importante considerar ambos y establecer un diagnóstico diferencial en la práctica clínica.

La orientación adecuada respecto al tratamiento es importante debido a los riesgos para la salud asociados al SOP ya que además de las alteraciones en el sistema reproductivo, estas mujeres presentan mayor probabilidad de desarrollar obesidad, diabetes mellitus tipo 2, enfermedad cardiovascular y trastornos neuropsicológicos.

Su fisiopatología no es totalmente conocida, aunque la evidencia descrita hasta el momento sugiere un origen multifactorial que incluye factores genéticos, epigenéticos, ambientales y

endocrinos, siendo la resistencia a la insulina y el exceso de andrógenos los principales factores responsables de las características fenotípicas de estas pacientes.

La resistencia a la insulina aparece como consecuencia de niveles elevados de la GH y IGF-1. Esta última induce la producción de LH, el exceso de LH conduce a una síntesis excesiva de andrógenos que no pueden ser eficazmente convertidos en estrógenos, como ocurriría en condiciones normales. Esta condición, asociada a niveles bajos de FSH y elevados de AMH, provocan una deficiente maduración folicular, resultando en la anovulación.

Dada su naturaleza multifactorial, el tratamiento del SOP incluye un amplio espectro de intervenciones. El manejo inicial consiste en la implementación de cambios en el estilo de vida y solo cuando no se obtiene el resultado deseado se aplican alternativas farmacológicas. Los tratamientos existentes están orientados hacia el manejo de los síntomas, sin embargo, debido a la estrecha relación de esta patología con la condición metabólica de la paciente, presentan un riesgo alto en cuanto a efectos adversos. ⁽¹³⁾

Manejo

El *National Institute for Health Care and Excellence* (NICE) publicó en el 2013 una guía clínica para el tratamiento de la amenorrea secundaria. En ella, se clasifican los trastornos ovulatorios en tres grupos: amenorrea de origen hipotalámico, alteraciones en el eje hipotálamo-pituitaria-ovarios predominantemente por PCOS y fracaso ovárico.

Para el primer caso y como primera línea se recomienda aconsejar a las pacientes sobre el aumento de peso hasta alcanzar un IMC $>19 \text{ kg/m}^2$ y la reducción de la actividad física.

Esta guía considera como segunda línea de tratamiento la administración pulsátil de GnRH o gonadotropinas con el objetivo de inducir la actividad de la hormona luteinizante e inducir la ovulación. ⁽¹⁰⁾

En concordancia con esta guía, varios autores defienden que la modificación de los hábitos de vida relacionados con la actividad física, conductas alimentarias desordenadas o la pérdida de peso, a través de terapia psicológica y nutricional guiada por profesionales, son la primera línea de abordaje de esta patología. ⁽¹¹⁾

Como ya se ha demostrado, las mujeres con FHA presentan menor tolerancia al estrés y además, suelen usar el ejercicio físico para aliviar el estrés psicológico, mientras que ejerce a su vez un efecto estresor sobre el eje HPO. Por lo tanto la terapia psicológica también debe ir enfocada a mejorar el manejo del estrés a través de otras herramientas y reducir el riesgo de depresión. La terapia cognitivo-conductual es la preferida con este objetivo, demostrando un aumento en la probabilidad de recuperar la ovulación. ⁽⁴⁾

En cuanto a los tratamientos farmacológicos, las pastillas anticonceptivas son ampliamente usadas en FHA con el objetivo principal de prevenir la pérdida de DMO y preservar la salud de estas mujeres a varios niveles. Siin embargo, actualmente se considera que esta aplicación está contraindicada ya que no promueve la recuperación de la función

neuroendocrina y puede enmascarar los déficits en las funciones hipotalámicas y/o pituitarias. Además, la evidencia científica disponibles es contradictoria.⁽¹¹⁾⁽⁴⁾

En su lugar, se recomienda el uso de estrógenos vía transdérmica durante un corto periodo de tiempo asociados a la administración cíclica de progestina vía oral en aquellas pacientes en las que las modificaciones en el estilo de vida hayan resultado insuficientes.⁽¹¹⁾

Las pacientes con FHA presentan una reserva ovárica normal, evidenciada además por unos niveles de AMH similares a los de mujeres sanas.⁽¹¹⁾ Por lo tanto, en aquellas mujeres que desean quedar embarazadas el tratamiento de inducción de la ovulación ha demostrado ser efectivo. La administración de GnRH pulsátil es considerada la primera línea de tratamiento, aunque existen alternativas como como la inyección de gonadotropinas, el tratamiento con citrato de clomifeno o con naltrexona.⁽⁴⁾

Debido a la reserva ovárica normal y a la etiopatología de la FHA, estas pacientes pueden experimentar ovulaciones espontáneas ante ciertas circunstancias. Por lo tanto, si no se desea concebir es necesario el uso de métodos anticonceptivos.⁽¹¹⁾

Actualmente existen estudios centrados en encontrar nuevas terapias. Algunos de los que se han llevado a cabo han consistido en la administración de leptina recombinante humana o la administración de kisspeptina. Sin embargo, estos estudios son aún escasos y la Sociedad Médica de Endocrinología recomienda no considerar estas opciones hasta que se realicen más investigaciones al respecto.⁽¹¹⁾

Con todo lo expuesto aquí, el objetivo del presente trabajo es realizar una revisión bibliográfica sistemática para evaluar los efectos a nivel neuroendocrino y la eficacia de algunos de los tratamientos más usados en pacientes con FHA.

Métodos

Diseño

Estudio descriptivo y análisis crítico de artículos recuperados mediante revisión bibliográfica sistemática siguiendo los criterios PRISMA.

Búsqueda sistemática

La búsqueda de información se realizó de forma directa en las bases de datos de *MEDLINE*, *Pubmed*; en *Scopus*, de *Elsevier*, en *The Cochrane Library* y en *Embase*. Sin embargo, no se obtuvieron resultados relacionados en *Embase* ni en *The Cochrane Library*, por lo que finalmente se utilizaron únicamente las bases de datos *PubMed* y *Scopus*. La búsqueda fue realizada en octubre de 2024.

Para definir los términos de búsqueda no se utilizaron descriptores MeSh debido a que no existen para la amenorrea funcional hipotalámica en concreto y el uso de otros menos precisos alejaba los resultados del tema a estudiar. Por lo tanto, los términos se incluyeron

como texto en los campos de registro del título y/o resumen o en el texto completo del artículo. Estos fueron: “Functional hypothalamic amenorrhea”, “Gonadotropin releasing Hormone” y “Treatment outcomes”.

Para la base de datos de PubMed se aplicó la ecuación de búsqueda ((*Functional hypothalamic amenorrhea*[Title/Abstract]) AND (*Gonadotropin releasing hormone*)) AND (*Treatment outcomes*); obteniendo inicialmente 9 resultados.

La búsqueda se realizó también en Scopus adaptando la ecuación de búsqueda. Para ello se eliminó el término *Treatment Outcomes* y el cribado de las publicaciones relacionadas con estos resultados se hizo manualmente. Esto se hizo así ya que Scopus no cuenta con un Tesauro, un vocabulario de indexación, por lo que la consulta se realiza en formato texto en los campos de título, resumen o palabras clave. Estos descriptores identifican un conjunto de términos equivalentes, evitando la ambigüedad. Al no existir en Scopus, los términos usados engloban conceptos muy amplios, por lo que la búsqueda devuelve muchos registros.

Los criterios de elegibilidad aplicados en ambas bases de datos fueron:

- Diagnóstico de amenorrea funcional hipotalámica en al menos uno de los grupos estudiados.
- Que el objetivo de la intervención consista en la estimulación del eje hipotálamo-pituitaria-gonadal y/o la inducción de la ovulación.
- Que la intervención consista en la modulación a nivel neuroendocrino del sistema.
- Publicados en revistas revisadas por pares.

Por su parte, los criterios de exclusión que se tuvieron en cuenta fueron:

- Revisiones, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos en animales, casos clínicos aislados o cartas al director.
- Artículos duplicados en ambas bases de datos.
- Publicaciones anteriores al año 2000.
- Idioma diferente al español o al inglés.
- Texto completo no disponible.
- Otras causas de amenorrea.
- Que evalúen parámetros o intervenciones distintas a la modulación de la función hipotalámica.

Resultados

Tras la búsqueda se obtuvieron un total de 81 resultados, 9 en PubMed y 72 en Scopus. De los 9 resultados de PubMed se descartó uno por tratarse de una revisión sistemática, quedando 8 publicaciones que fueron introducidas en el estudio. Entre los 72 resultados de Scopus, quedaron 9 tras aplicar sobre el título los criterios de inclusión y exclusión anteriormente descritos. Estos 9 resultados fueron evaluados en texto completo, descartando 3 de ellos al perseguir unos objetivos distintos a los pretendidos en esta revisión.

Durante la lectura de los artículos devueltos por la búsqueda se encontró un resultado adicional de interés para la revisión⁽¹⁴⁾. Por lo tanto, el total de publicaciones seleccionadas para su revisión fueron 13.

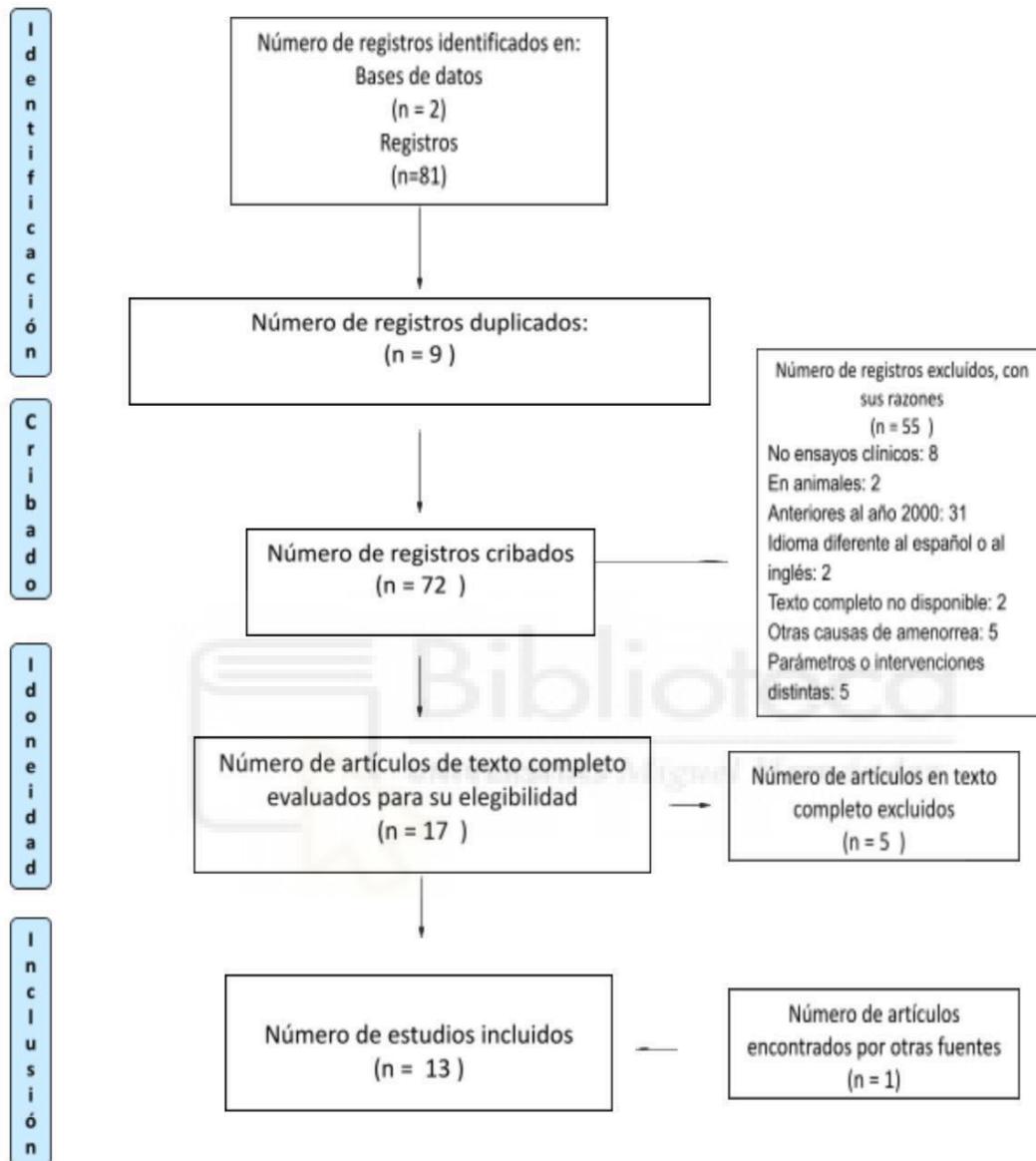


Figura 1. Diagrama de flujo para la búsqueda sistemática realizada. Fuente: Elaboración propia.

Las principales características de los artículos incluidos para su discusión se muestra en la siguiente tabla:

Autor, año	Diseño	Periodo	Población	Intervención	Resultados
Dumont et al (2016)	Estudio retrospectivo	2002-2015	n=67 Edad media=28 BMI medio=18 FHA (n=27) FHA-PCOM (n=40)	Estimulación de la ovulación con la administración de GnRH IV (5mcg) o SC (15 mcg) c/90min Posterior adaptación a la respuesta ovárica	Sin diferencias significativas en: - Tasa de ovulación. - Tasa de supresión del ciclo. - Tasa de respuesta ovárica excesiva. - Tasa de embarazo (ni por ciclo iniciado ni por número de ciclos ni por paciente) - Tasa de embarazo bioquímico. - Tasa de abortos - Tasa de embarazo múltiple - Características del ciclo: duración de la estimulación, respuesta monofolicular, sin respuesta bifolicular.

<p>Dumont et al (2016)</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>2002-2014</p>	<p>FHA-PCOM (n=55) - GnRH pulsátil (n=38) - Gonadotropinas (n=17) - hMG (n=11) - FSH-LH (n=6)</p>	<p>Estimulación de la ovulación con: - Administración de GnRH IV (5mcg) o SC (15 mcg) c/90min Posterior adaptación a la respuesta ovárica. - hMG o FSH recombinante 75 UI c/24h. Incremento gradual según necesidades.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Tasa de ovulación por ciclo iniciado: Mayor con GnRH - Respuesta ovárica excesiva: Menor con GnRH - Respuesta monofolicular: Mayor con GnRH - Respuesta multifolicular: Mayor con gonadotropinas - Tasa de embarazo por ciclo iniciado y por paciente: Mayor en GnRH - No diferencias en: Tasa de embarazo bioquímico, aborto, embarazo múltiple.
<p>De Leo et al (1999)</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>3 meses</p>	<p>FHA (n=16) Eumenorreicas (n=15)</p>	<p>GcA: L-tirosina 75 mcg c/24h (3 meses) + 100 mcg c/24h de clomifeno 5d/mes por 3 meses GcaB: 100 mcg clomifeno 5d/mes por 3 meses Todos los grupos: Administración única de GnRH: evaluar LH,</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta de la TSH a la TRH: Mayor en FHA (Sin diferencias entre gA y gB) - Respuesta de LH y FSH a GnRH: No diferencias - Respuesta Prl a TRH: menor en FHS (Sin diferencias entre gA y gB)

				FSH; y de TRH: evaluar Prl, TSH	<ul style="list-style-type: none"> - Ciclos iniciados tras citrato: - 6 grupo A - 5 grupo B (no diferencias estadísticamente significativa) - No diferencias en niveles FSH, LH, E2 y P entre grupos A y B.
Phillipp Quaas et al. (2022)	Estudio retrospectivo	1996-2020	<p>FHA (n=66)</p> <p>Peso del recién nacido:</p> <ul style="list-style-type: none"> - FHA (n=45) - Mujer sana (n=45) 	10 mcg c/ 90min GnRH vía SC	<ul style="list-style-type: none"> - Tasa de ovulación por ciclo: 96% - Tasa de ovulación monofolicular 75% - Tasa de embarazo clínico: 74,4% - Tasa de nacidos vivos: 65,9% - Tasa de aborto: 11,5% - Tasa de embarazo múltiple - Total: 1,6% - En nacidos vivos: 1,9% - No diferencias en el peso de los recién nacidos - Resultados similares a los embarazos naturales

Genazzani et al. (2015)	Ensayo clínico	10 días	FHA (n=12)	Estriol 2mgc/24h durante 10 días	<ul style="list-style-type: none"> - Cambios significativos en los niveles basales de LH, FSH, E2, A y TSH - Incremento de la respuesta a la administración IV de un bolo de 10 mcg de GnRH
Everaere et al. (2024)	Estudio retrospectivo	2004-2022	<p>Hipogonadismo hipogonadotrópico suprapituitario. Nunca sometidas a tratamiento inductor de la ovulación.</p> <ul style="list-style-type: none"> - FHA (n=111) - CHH (n=30) 	<p>Preto:Suplementación secuencial estradiol 2mg / dihidroprogesterona 10mg c/24h durante 1 mes (mejorar la troficidad del útero)</p> <p>GnRH pulsátil c/90min (dosis variable) IV (2004-2010) y SC (2010-2022)</p> <p>tto soporte de la fase lútea: hCG urinaria en D0, D3, D6 y D11 (hasta septiembre 2017). Después hCG recombinante 83mcg en D0, D3 y D6</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Duración tto CCH>FHA - Dosis IV CCH>FHA (No diferencias si SC) - Similar número de crecimiento monofolicular (61% vs 64,7%) - Tasa de cancelación (25 vs 26,5%) - Tasa de embarazo por ciclo iniciado (21,5% vs 22%) - Niveles de estradiol y GnRH correlación negativa con la tasa de embarazo

<p>Germain et al (2016)</p>	<p>Estudio retrospectivo</p>	<p>4 semanas</p>	<p>Rec-AN (n=19) PHA (n=15) AHA (n=7)</p>	<p>20mcg c/90min de GnRH vía SC durante 4 semanas</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Media de ciclos inducidos por tto: SHA<PHA=Rec-AN - Reclutamiento folicular: Rec-AN>PHA y SHA - Tasa de embarazos acumulada: Rec-AN>SHA>PHA - Sin casos de hiperestimulación y solo una respuesta excesiva - Abortos: SHA (n=2), PHA (n=3) - Tasa de ovulación ([P]): Rec-AN=SHA>PHA - [E2]max: Rec-AN>>SHA> PHA - [LH]max: Rec-AN >> PHA=SHA
<p>Genazzani et al. (2012)</p>	<p>Ensayo clínico</p>	<p>8 semanas</p>	<p>FHA secundario a estrés psicológico, con normopeso y sin ejercicio excesivo (n=12)</p>	<p>2 mg c/24h estriol vía oral durante 8 semanas</p>	<p>Tras el tto:</p> <ul style="list-style-type: none"> - >>[LH] - = frecuencia de secreción [LH] - >> amplitud de secreción [LH] - >> amplitud de respuesta de LH inducida por GnRH

					<ul style="list-style-type: none"> - Sin cambios en el grosor del endometrio - Sin recuperación de la menstruación
Z.Q. Shen et al (2013)	Ensayo clínico	2003-2011	FHA (n=30)	1 mg c/24h valerato de estradiol vía oral	<ul style="list-style-type: none"> - Recuperación espontánea menstruación (n=19) - Promedio de tiempo hasta la recuperación = 26,8 meses - Embarazo (n=2) - Correlación negativa entre el tiempo hasta la recuperación y el BMI - Sin correlación significativa entre: edad, tiempo con amenorrea, pérdida o ganancia de peso, FSH o LH de base (tampoco diferencias entre respondedoras y no) - BMI: respondedoras>no - [LH] y respuesta de LH a GnRH: respondedoras > no
Barardeli et al (2010)	Ensayo clínico		FHA (n=6) Control (n=6)	Admin única 3mg cetrotida vía SC	El antagonismo GnRH induce una reducción en LH, FSH y E2 que posteriormente se

					recuperan. Esto indica sensibilidad del hipotálamo a la modulación neuroendocrina incluso en el escenario de FHA.
Christou et al (2017)	Estudio retrospectivo		Amenorrea primaria (n=5) FHA (n=12) PCOS (n=1) para comparación	Pretratamiento: Valerato de estradiol y norgestrel durante 2-4 meses Inducción ovulación: GnRH 5mcg (IV) o 15 mcg (SC) c/90min Soporte fase lútea: hGC 1500UI c/72h vía i.m.	- Inducción exitosa en las 12 pacientes. - Embarazos en 7 pacientes (5 con IV y 5 con SC)
Hager et al. (2022)	Estudio retrospectivo caso-control	3 meses	FHA (n=37) FHA-PCOM (n=27) Controles (n=32)	GnRH 15µg c/90min vía SC	-Respuesta al test de GnRH: -Aumento LH FHA>FHA-PCOM tras tto -Aumento FSH sin diferencias entre grupos - FHA correlación positiva entre LH y FSH basales y AMH - FHA-PCOM correlación positiva entre LH basal y BMI

					<ul style="list-style-type: none"> - Respuesta (ovulación) -FHA: 95% -FHA-PCOM: 90,9% - Correlación positiva entre AMH y el FSH basal. En FHA hay un aumento de AMH tras tres meses de tto - En FHA-PCOM mayor aumento LH tras test GnRH.
Dubordieu(2012)	Estudio prospectivo randomizado	2009-2011	<p>FHA-PCOS (n=30)</p> <ul style="list-style-type: none"> - G1: GnRH (n=15) - rG2: FSH + rLH (n=15) 	<ul style="list-style-type: none"> - GnRH 15µg c/90min vía SC - 75 IU rFSH + 75 IU rLH c/ 24h vía sc - Inducción de la ovulación: una inyección de 250 IU hCG - Soporte fase lútea: tres inyecciones de 1500 IU hCG c/72h 	<ul style="list-style-type: none"> - Duración de la estimulación similar - tto cancelados por respuesta excesiva similar -Hiperandrogenismo en la mayoría de pacientes - Niveles de testosterona normales - Niveles de AMH mayores que los habituales en PCOS - Embarazos en el G1 pero no en el G2. - No gemelos - No abortos

Tabla 1. Características de los artículos incluidos en la revisión bibliográfica.Fuente: Elaboración propia.

Discusión

Dado el número de artículos evaluados que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión, y la diversidad que presentan en su enfoque, se decidió discutir sus resultados individualmente :

Administración de GnRH: Resultados en términos de desarrollo folicular y nacimientos.

Philip Quaas et al.⁽¹⁵⁾ realizaron un estudio retrospectivo en el que incluyeron únicamente pacientes diagnosticadas de FHA con el objetivo principal de medir la efectividad de la administración de GnRH pulsátil en el éxito de embarazo. El diagnóstico de FHA se hizo basándose en niveles bajos de estradiol, LH y FSH circulantes así como una respuesta inadecuada a un bolo IV de GnRH. Además, se descartaron los casos diagnosticados de síndrome de ovario poliquístico (PCOS), síndrome de Kallman y AN activa.

El tratamiento consistió en 10 µg de GnRH c/90 min. La ovulación se confirmó con la realización de ecografías transvaginales periódicas para monitorizar el crecimiento folicular. Se consideraba la presencia de un folículo dominante al superar los 14mm . Nueve días después la ovulación era confirmada con una ecografía para detectar la existencia del cuerpo lúteo y con la medición de los niveles de gonadotropina coriónica humana (hCG).

La variable principal a estudio fue la tasa de nacidos vivos, correspondiendo a un 65,9%. Los resultados en cuanto a otras variables mostraron una tasa de ovulación por ciclo (correspondiendo un ciclo a un intento de conseguir la ovulación mediante el tratamiento con GnRH) del 96%, una tasa de ovulación monofolicular (un folículo de 14mm o más en el momento de la ovulación) del 75%, una tasa de embarazo clínico del 74,4%, una tasa de abortos del 11,5% y una tasa de embarazo múltiple de 1,6%.

Además, para analizar la influencia de FHA en el peso de los recién nacidos se asignaron controles a partir de una base de datos local sobre el peso de los recién nacidos de mujeres con ovulación normal, no diagnosticadas de FHA. La media de peso en el grupo de FHA no presentó diferencias significativas respecto a los controles.

Los autores concluyen que el hecho de que la mayoría de pacientes consiguieron ovulación monofolicular en el primer ciclo de tratamiento, junto al valor alto de la tasa de embarazo y a que la tasa de embarazo múltiple sea comparable a la de la población general, demuestran que la administración de GnRH subcutáneo puede ser el método de elección para inducir la ovulación en mujeres con FHA.

En este estudio también se hace referencia a que, aunque se excluyeron los casos activos de anorexia nerviosa, la cohorte a estudio incluye pacientes recuperadas que a pesar de haber alcanzado un IMC indicativo de normopeso, no siempre recuperan la función ovulatoria; señalando la necesidad de investigación en este campo.

Comparativa entre amenorrea hipotalámica primaria, secundaria y pacientes recuperadas de anorexia nerviosa tras la administración de GnRH

Germain et al.⁽¹⁶⁾ evaluaron el tratamiento con GnRH en un estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 3 grupos: mujeres recuperadas de anorexia nerviosa (Rec-AN), casos de amenorrea hipotalámica secundaria (SHA) no relacionados con trastornos de la conducta alimentaria y otros casos de amenorrea hipotalámica primaria (PHA). Los tres grupos fueron tratados con 20µg de GnRH administrados cada 90 min por vía subcutánea durante 4 semanas, sin incluir otros tratamientos de apoyo.

Independientemente del grupo, todas las pacientes siguieron el mismo procedimiento. Se midieron las concentraciones basales de las hormonas implicadas en la FHA, sin encontrar diferencias significativas en los niveles plasmáticos de leptina FT3, cortisol, ACTH y IGF-1, aunque las mujeres recuperadas de anorexia nerviosa tenían IMC inferiores a los otros grupos. En cuanto a los niveles basales de estradiol, fueron superiores en Rec-AN respecto a SHA y PHA. Los valores de FSH también fueron superiores en el grupo de Rec-AN frente a PHA, pero similares a los de SHA. Y al analizar la secreción pulsátil de LH, no se observaron variaciones en ninguno de los grupos durante 4 horas de muestreo.

Se realizó una prueba de inducción con 100µg de GnRH en la que, tras 30 minutos, los niveles plasmáticos de LH y FSH incrementaron significativamente en todos los grupos. En el caso de la FSH, este incremento no mostró diferencias entre ellos, pero los niveles de LH alcanzaron valores mayores en el grupo de Rec-AN frente a los otros dos.

Cada ciclo de inducción duró 4 semanas. Al analizar el tiempo medio necesario hasta conseguir la ovulación, este fue significativamente superior para los grupos de PHA y Rec-AN en comparación con SHA. Sin embargo, el reclutamiento folicular fue más elevado en Rec-AN frente a los otros dos grupos, que no mostraron diferencias entre ellos.

La tasa acumulada de embarazo, considerando éste como la existencia de frecuencia cardíaca fetal, fue del 74% (63% de nacidos vivos) para Rec-AN, 73% (53% de nacidos vivos) en el grupo de SHA y del 14% (14% de nacidos vivos) en el de PHA. Se produjeron 5 abortos, 2 en el grupo de recuperadas de AN y 3 en el de PHA. Un embarazo de gemelos fue reportado en el grupo de Rec-AN, aunque cabe destacar antecedentes de gemelos en esta familia. Por otra parte, no hubo episodios de hiperestimulación ovárica y solo se produjo un episodio de respuesta excesiva.

Estos resultados demuestran la eficacia del tratamiento de inducción con GnRH en pacientes recuperadas de anorexia nerviosa, aún sin tratamiento para desencadenar la ovulación, ni de mantenimiento durante la fase lútea. Además, parece ser más efectivo que el tratamiento con gonadotropinas, aunque no existen estudios con estas específicamente en pacientes recuperadas de AN.

En cuanto a los parámetros hormonales monitorizados durante los ciclos: La tasa de ovulación (según niveles plasmáticos de progesterona) fue similar entre las sujetos Rec-AN y SHA, pero significativamente inferior en aquellas con PHA.

También se midieron los cambios en los niveles plasmáticos de estradiol (E2) durante los ciclos. En los tres grupos aumentó durante la fase folicular para disminuir posteriormente, en la fase

lútea. Sin embargo, tanto las concentraciones medias como el pico, fueron significativamente superiores en el grupo de Rec-AN. También se encontraron diferencias entre SHA y PHA: la media de los niveles plasmáticos fue significativamente superior en el primer grupo.

Las mismas medidas se tomaron respecto a la LH, que también presentó un aumento de las concentraciones plasmáticas durante la fase folicular y una caída de estas en la fase lútea. En este caso tanto los niveles medios como el pico alcanzado fueron similares entre Rec-AN y SHA y superiores frente a los del grupo con PHA. Cabe destacar que el pico tardó más en alcanzarse en el caso de las pacientes recuperadas de AN.

Con todos estos datos, los autores concluyeron que tanto los mayores niveles basales de E2, como la respuesta aumentada del LH a la prueba de estimulación con GnRH en el grupo de Rec-AN pueden ser señal de un tono gonadal basal mayor en aquellas pacientes con recuperación del peso tras anorexia nerviosa frente a amenorrea hipotalámica por otras causas.

Esta idea se ve reforzada por los cambios en los niveles plasmáticos durante los ciclos de inducción, durante los que el grupo de pacientes recuperadas presentó mayores niveles medios y concentración máxima alcanzada de E2 y LH, valores más elevados para el reclutamiento folicular y la tasa de ovulación. Se sugiere pues que el eje, aún inactivo, es más propenso a ser estimulado en las mujeres con anorexia que permanecen amenorreicas tras alcanzar su peso normativo. Esto sorprende ya que a pesar de haber alcanzado un IMC normal, este suele ser más bajo que en las otras pacientes. La explicación que se ofrece a esto es que estas pacientes necesitan alcanzar un peso superior para recuperar la función gonadal completamente, explicando también por qué ninguna paciente recuperó la menstruación tras el estudio.

Por otra parte, el hecho de que las variaciones en los niveles hormonales fueran mayores de forma general en el grupo de SHA frente al de PHA concuerda con otros estudios en los que se vio que la respuesta de las pacientes con PHA al tratamiento con GnRH era menor que en el grupo control. Por todo esto, es importante establecer un diagnóstico diferencial entre causas orgánicas y funcionales de la amenorrea para llegar a comprender en profundidad las diferencias entre grupos.

Efecto de la administración de GnRH sobre la amenorrea hipotalámica

En otra publicación de Christou et al.⁽¹⁷⁾ se realizó un estudio retrospectivo sobre pacientes diagnosticadas de amenorrea de origen hipotalámico y tratadas con GnRH con el objetivo de inducir la ovulación en un servicio de medicina interna. Todas ellas habían respondido adecuadamente a tratamientos previos a la terapia de reemplazo con estrógenos y progestágenos pero ninguna había conseguido el embarazo de manera natural.

El grupo a estudio presentaba diferencias en cuanto al diagnóstico de la causa de la amenorrea. Cinco de ellas se definieron como amenorrea primaria: incluyendo cuatro con hipogonadismo hipogonadotrópico y una con Síndrome de Kallman. Las otras siete presentaron amenorrea secundaria a un exceso de ejercicio y/o bajo peso, enmarcándose como amenorrea funcional hipotalámica. A modo de comparación se introdujo una paciente diagnosticada de PCOS que presentaba hiperandrogenismo e infertilidad. Todos los casos presentaron niveles basales bajos de FSH, LH, estradiol y progesterona.

Todas recibieron tratamiento previo con valerato de estradiol y norgestrel vía oral durante 2-4 meses para preparar los órganos sexuales. El tratamiento con GnRH consistió en una dosis inicial de 5 µg vía IV o 15µg vía SC cada 90 minutos con adaptaciones posteriores en función de las concentraciones de FSH, LH, estradiol y progesterona, así como las observaciones realizadas en ecografías intravaginales.

Tras la ovulación, definida como la desaparición de un folículo dominante y la elevación de los niveles de progesterona por encima de 5 ng/mL, se estableció como tratamiento de soporte de la fase lútea tres inyecciones de 1500IU hCG intramuscular, una cada 72 horas. Solo en el caso de aparición de la menstruación se iniciaba un nuevo ciclo.

Todas las pacientes ovularon con el tratamiento base de GnRH, sin inducción mediante hCG (como sí se realiza en otras investigaciones publicadas). Sin embargo, en el caso de PCOS la ola de secreción de LH fue prematura, provocando sangrado menstrual sin ovulación.

Siete pacientes lograron el embarazo, entre las que se produjeron 3 casos de gemelos. Cabe destacar que se perdió el seguimiento de 2 individuos y que otras dos consiguieron el embarazo posteriormente con la inyección i.m. de gonadotropinas.

Las conclusiones de estos autores coinciden con los anteriormente expuestos. El tratamiento con GnRH por vía subcutánea se presenta como el de elección para los casos de amenorrea hipotalámica debido a su eficacia, seguridad y comodidad. Pero además, el mecanismo por el que provoca un reemplazo fisiológico de la función hipotalámica lo hace óptimo para las causas congénitas de deficiencia de GnRH, como por ejemplo en el Hipogonadismo Hipogonadotrópico congénito.

En cuanto al tratamiento de soporte durante la fase lútea, los autores se muestran en desacuerdo con los anteriormente expuestos ya que lo consideran necesario tras la ovulación ya que el origen hipotalámico de la amenorrea impide asegurar que este soporte se produzca de manera fisiológica. Por ello también se propone monitorizar esta fase mediante los niveles plasmáticos de estradiol, LH y progesterona, además de ecografías pélvicas.

Por otra parte, dos de las pacientes fracasaron en su intención de lograr el embarazo con el tratamiento con GnRH, pero lo lograron posteriormente con la administración de gonadotropinas. Los autores refieren que las respuestas hipogonadotrópicas en la primera semana de tratamiento pueden ser indicativo de un subgrupo de mujeres con disfunción pituitaria que no responden al tratamiento con GnRH.

Por último, en la publicación se concluye que el riesgo de embarazo múltiple mediante la inducción con GnRH es ligeramente superior que en embarazos naturales. Aunque, no lo es el de hiperestimulación ovárica al no haberse producido casos en esta cohorte.

Comparativa entre FHA y hipogonadismo hipogonadotrópico congénito en el tratamiento con GnRH

En relación a algunas de las conclusiones de la publicación anterior, Everaere et al.⁽¹⁸⁾ comparan la eficacia del tratamiento con GnRH en pacientes con amenorrea funcional hipotalámica frente a otras con hipogonadismo hipogonadotrópico congénito (CHH).

En este estudio observacional retrospectivo monocéntrico se estableció un tratamiento previo para todas las pacientes consistente en estradiol/didrogesterona 2/10 mg vía oral c/24h durante un mes para mejorar la troficidad del útero. Posteriormente se inició el tratamiento con GnRH c/ 90min adaptando la dosis a cada paciente (según IMC, AMH y recuento folicular) que fue administrado vía IV durante los primeros años y vía SC desde 2010 hasta el final del estudio. Una vez confirmada la ovulación, se cesaba la administración de GnRH para establecer el tratamiento de soporte de la fase lútea consistente, al igual que en casos anteriores, en 3 inyecciones de 1500 IU de hCG urinaria, una cada 72h, aunque posteriormente se cambió a 83µg de hCG recombinante.

El diagnóstico de embarazo fue positivo si al final del primer trimestre existía al menos un saco gestacional con un embrión con actividad cardiaca. En el caso de fracaso al conseguir el embarazo se iniciaba un nuevo ciclo de inducción.

Las características basales de ambos grupos presentaron diferencias en cuanto al peso y el IMC, que era significativamente menor en el grupo de FHA, como era de esperar debido a la etiología de esta patología. Los valores de AMH fueron mayores en el grupo de FHA pero similares a los habituales en mujeres eumenorreicas, como es descrito en otras fuentes bibliográficas. Los niveles de FSH también fueron menores en el grupo de CHH, lo que podría dar explicación a la diferencia en cuanto a la AMH ya que la FSH estimula su secreción en las células antrales de los folículos. Por lo tanto, menores concentraciones de ésta pueden conllevar una secreción inferior de AMH. Además, esta diferencia también se observa en cuanto a los niveles de LH, lo que los autores identifican como una deficiencia gonadotrópica más profunda en los casos de CHH.

A su vez, los bajos niveles de FSH conllevan unas concentraciones de estradiol igualmente bajas que a su vez afecta a la secreción de prolactina, cuyos niveles también aparecen disminuidos en CHH frente a FHA.

Sin embargo, los niveles de 17-OHP se mostraron mayores en las pacientes con CHH a pesar de que es una hormona cuya síntesis depende de los niveles de LH. La hormona luteinizante estimula la producción de progesterona en las células de la teca y esta es posteriormente transformada en 17-OHP por la 17-alfa-hidroxilasa, cuya actividad es estimulada por la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina. Se conoce que los niveles de estos mediadores aparecen disminuidos en los casos de FHA, lo que puede dar explicación al aumento en la concentración de 17-OHP.

Por otra parte, durante las pruebas iniciales se detectó un 48,39% de casos de PCOM en el primer grupo y un 19,23% en el segundo, datos que concuerdan con la bibliografía previa que reporta una elevada prevalencia de esta morfología en las pacientes de FHA.

En cuanto a los ciclos iniciados, fueron completados un número similar indistintamente del diagnóstico, aunque la dosis media necesaria para la administración intravenosa de GnRH

fue mayor para el grupo de CHH. Tras el cambio a la vía subcutánea estas diferencias desaparecieron, pero el tiempo de tratamiento necesario hasta alcanzar la ovulación fue más largo para el grupo de CHH en todo momento. Estos datos vuelven a sugerir que la deficiencia gonadotrópica es más profunda en CHH que en FHA.

El desarrollo monofolicular también ocurrió de manera similar en ambos grupos, así como la tasa de cancelación entre cuyas causas predominó el síndrome de hiperestimulación en las mujeres con FHA, aunque no se realizó análisis estadístico de estos datos. Estos resultados justifican la necesidad de monitorización a través de niveles hormonales y ecografías de manera regular como mencionaron Christou et al. en su artículo.

Se analizaron los factores con posible carácter predictivo sobre el éxito en la consecución del embarazo de forma independiente para cada grupo. En el grupo de CHH se observó relación entre los niveles basales de FSH y la probabilidad de éxito. La FSH estimula la síntesis de estradiol, que a su vez induce la expresión de receptores para GnRH en las células gonadales. Por lo tanto, a mayores niveles basales de FSH y de estradiol, mayor será la sensibilidad de estas células al tratamiento con GnRH. Además, aunque la FSH no es indispensable en el proceso de crecimiento folicular, sí ejerce un efecto estimulador que puede propiciar el reclutamiento inicial contribuyendo a la efectividad del tratamiento.

En el grupo con FHA este análisis señaló que los niveles basales de estradiol y la dosis de GnRH podían relacionarse negativamente con la tasa de embarazo. Sin embargo, la relación fue tan débil que podría despreciarse en la práctica clínica. Por lo tanto, se consideró que son necesarios estudios más profundos para poder sacar conclusiones respecto a esta observación.

En cuanto a la tasa de embarazo por ciclo iniciado, los resultados se consideran satisfactorios, confirmando que ante el diagnóstico de hipogonadismo hipogonadotrópico de origen suprapituitario la administración de GnRH debe considerarse como la primera línea de tratamiento.

Hasta ahora, las publicaciones comentadas incluían casos de amenorrea hipotalámica, principalmente estudiando los casos de FHA pero también considerando otros diagnósticos como la PHA o la CHH. Otros autores seleccionados para la revisión incluyen pacientes con morfología (PCOM) o con síndrome (PCOS) de ovarios poliquísticos y su influencia ante el objetivo de inducir la ovulación. A continuación se analizan los artículos con esta característica:

Influencia de la morfología de ovario poliquístico

Dumont et al. ⁽¹⁹⁾ llevaron a cabo un estudio retrospectivo con el objetivo de comprobar la efectividad de la terapia con GnRH pulsátil en pacientes con amenorrea funcional hipotalámica con morfología de ovario poliquístico (PCOM).

Para ello administraron GnRH a las dosis estándar de la bibliografía previa: 15µg por vía SC o 5µg por vía IV c/90min, con posteriores ajustes en caso de necesidad. Tras la ovulación se procedió a la retirada de la GnRH y a la administración de tratamiento de soporte para la fase lútea: 3 inyecciones de 1500 IU de hCG urinaria, una cada 72h.

Al comparar los ciclos de inducción de ambos grupos no se observaron diferencias ni en las dosis, ni en la duración del tratamiento, tampoco en el desarrollo monofolicular ni hubo mayor desarrollo bifolicular en ninguno de ellos. Las tasas de ovulación y de embarazo también fueron similares, sin diferencias en abortos ni embarazos múltiples. Tampoco mostró más respuestas excesivas ninguno de los dos grupos. Las únicas diferencias observadas correspondieron a la propia morfología del PCOM y a los niveles de AMH, superiores en el grupo de FHA-PCOM.

Con estos resultados los autores llegan a la conclusión de que la presencia de PCOM en pacientes con FHA no influencia el resultado del tratamiento con GnRH para inducir la ovulación. Sin embargo, las diferencias en cuanto a los valores de AMH hacen cuestionar la presencia de PCOM como un hallazgo ecográfico o como una forma latente de síndrome de ovario poliquístico, preexistente en las pacientes pero enmascarado por la insuficiencia de gonadotropinas. Cuestión en la que el carácter retrospectivo del estudio impide profundizar.

Variaciones en la AMH en presencia o no de PCOM

En otro de los estudios, realizado por Hager et al.⁽²⁰⁾ se evaluó la relación entre los niveles basales y las fluctuaciones de la hormona antimulleriana (AMH) con las gonadotropinas en mujeres con FHA en presencia o no de PCOM. Inicialmente se estableció un grupo a estudio bajo diagnóstico de FHA definido en base a la historia clínica y descartando casos de hiperprolactinemia, hipotiroidismo o embarazo; y un grupo control de mujeres sanas en el que se excluyeron los casos de PCOS y la presencia de PCOM.

Se estableció la administración de 15 µg de GnRH c/ 90 min vía SC y se monitorizó a las pacientes mediante ecografías transvaginales para confirmar el crecimiento folicular.

Al realizar las ecografías se encontró morfología de ovario poliquístico (PCOM, por sus siglas en inglés) en el 42,2% de las pacientes con FHA, lo que conllevó a la distinción de 3 grupos: el grupo control, uno de pacientes con FHA sin PCOM y otro de pacientes con FHA y PCOM. Esta vez, los autores encontraron diferencias significativas en cuanto a los niveles de LH, prolactina, estradiol y AMH. Además, todos los parámetros presentaron valores inferiores a los del grupo control, a excepción de la AMH, cuyos niveles fueron superiores.

En las pruebas de estimulación mediante la administración de GnRH, realizadas antes del inicio del tratamiento, tanto la LH como la FSH mostraron un aumento a los 20 minutos de la inyección. Este incremento fue significativamente mayor para la LH en el grupo con PCOM (240% vs 604,9%) sin embargo, no hubo diferencia en cuanto a la elevación de la FSH entre ellos.

Un análisis adicional demostró que el incremento de los niveles de LH durante la prueba de estimulación se correlaciona con los niveles basales de AMH. Este hallazgo se relaciona con estudios realizados con anterioridad donde se demuestra que en pacientes con PCOS o PCOM los niveles de AMH son superiores a sujetos sanos y a aquellos con solo FHA.

La administración de GnRH pulsátil demostró ser efectiva en un 95% de las pacientes sin PCOM y en un 90,89% de aquellas que presentaban PCOM en términos de inducción de la ovulación. El seguimiento realizado durante los tres meses siguientes a la ovulación mostró que sólo en aquellas pacientes sin PCOM la AMH incrementó significativamente. Al realizar

un análisis de correlación se observó que, los niveles basales de AMH se correlacionaban negativamente con el incremento en FSH y positivamente con el de LH tras el tratamiento con GnRH pulsátil. Además, las fluctuaciones en la AMH durante el tratamiento se relacionaban directamente con las de FSH. En los casos de FHA-PCOM también se observó una correlación positiva entre las concentraciones de AMH basales y las de LH tras tres meses de tratamiento. Esta relación se estudió a la inversa: las fluctuaciones en los niveles de AMH con el tratamiento mostraron correlación positiva con las de la FSH.

Estos datos sugieren que la causa de que las mujeres con FHA presentan niveles inferiores de AMH es la deficiencia de FSH, que conlleva un descenso del desarrollo folicular y por lo tanto menor producción de AMH. Este hecho aparece reforzado por la correlación positiva observada entre los niveles basales de AMH y los de FSH y por el incremento a los 3 meses de la primera en las mujeres con FHA sin PCOM, es decir, la inducción del desarrollo folicular gracias al tratamiento con GnRH aumenta la producción de AMH.

Por su parte, para dar explicación a la relación entre las concentraciones basales de LH y AMH se hipotetiza que la AMH ejerce un efecto estimulante sobre las neuronas secretoras de GnRH y sobre la sensibilidad de la glándula pituitaria a esta misma. Por ello, a más AMH basal mayor fue el incremento en LH a los 3 meses.

Por último se destaca la alta prevalencia de PCOM entre las pacientes con FHA, mayor a la observada en la población general. Aunque este hecho continúa sin una explicación demostrada, se piensa que la presencia de PCOM o PCOS puede aumentar la predisposición de estas mujeres hacia la inhibición de la secreción de GnRH. Además, se ha observado una relación directa entre los niveles de AMH y el IMC exclusivamente en este grupo de pacientes, por lo que se especula que los casos de FHA-PCOM sufren las alteraciones metabólicas características del PCOS previamente a la pérdida de peso y que además, son más susceptibles a la inhibición de la función hipotalámica debida a esta pérdida de peso u otros de los factores asociado a la FHA.

A pesar de que los niveles de LH y FSH son similarmente bajas en los grupos de FHA con y sin PCOM, el exceso de AMH se mantiene en las pacientes con PCOM. Para dar explicación a esto se considera la posibilidad de cambios de origen epigenético en el útero que afecten al número o afinidad de los receptores para FSH y para andrógenos en las células de la granulosa, evitando la reducción del AMH debida al hipogonadismo. Estos mismos cambios extrapolados a nivel pituitario podrían explicar la fuerte respuesta en la secreción de LH frente a la estimulación con GnRH observada en los casos de FHA-PCOM exclusivamente.

Debido a lo expuesto anteriormente se vuelve a formular la pregunta de si la PCOM en FHA es un hallazgo ecográfico sin mayor implicación o si es debido a un PCOS cuyo síndrome de hiperandrogenismo ha sido enmascarado por el déficit crónico de LH. Se sugiere que para estas pacientes existen diferencias en la regulación tanto sistémica como intraovárica asociadas a la presencia de PCOM que explican las diferencias a nivel hormonal aquí expuestas. Que la efectividad del tratamiento con GnRH sea similar en ambos grupos hace pensar en lo primero, sin embargo algunos autores sugieren que la GnRH puede enmascarar este PCOS en un subgrupo de mujeres en las que el PCOS sea más acusado. Sin embargo, las características de este estudio no permiten dar respuesta a esta cuestión.

Comparativa entre la administración de GnRH y la de gonadotropinas en FHA-PCOM

Dumont et al.⁽²¹⁾ incluyeron en una nueva publicación la comparación entre el tratamiento con GnRH pulsátil y el tratamiento con gonadotropinas para inducir la ovulación en mujeres con FHA-PCOM. El tratamiento con GnRH consistió en las dosis estándar de 15µg por vía SC o 5µg por vía IV c/90 min con posteriores ajustes en caso de necesidad. Respecto al tratamiento con gonadotropinas, se administró una asociación de FSH y LH recombinante en una dosis inicial de 75 UI/día que se incrementó posteriormente en casos de necesidad para evitar complicaciones asociadas a la PCOM.

Solo en el grupo con gonadotropinas, cuando un folículo alcanzaba los 18mm, se introdujeron 250µg/0,5 mL de hCG cada 3 días para desencadenar la ovulación. En el grupo con GnRH se mantuvo el tratamiento hasta la ovulación espontánea, definida por unos niveles plasmáticos de progesterona superiores a 5 ng/mL. El tratamiento de soporte de la fase lútea se administró en ambos casos, mediante una inyección de 1500 UI de hCG cada 72h hasta un total de tres dosis.

Los resultados obtenidos en cuanto a la tasa de ovulación por ciclo iniciado, el desarrollo monofolicular y la tasa de embarazo clínico fue superior en el grupo tratado con GnRH, mientras que la tasa de respuesta excesiva y el desarrollo multifolicular fue mayor en el grupo con gonadotropinas. Sin embargo, para las tasas de embarazo bioquímico, abortos y embarazo múltiple no se observaron diferencias.

En conclusión, el tratamiento con GnRH mostró mejores resultados en términos de ovulación, embarazo y menor número de ciclos cancelados. Además, los autores afirman que la presencia de PCOM no aumenta el riesgo de respuesta ovárica excesiva con la administración de GnRH pulsátil.

Además, los resultados también muestran que el tiempo hasta lograr el embarazo es menor con la GnRH, lográndose en un 28,9% de las pacientes tras el primer ciclo, mientras que con las gonadotropinas fueron necesarios 3 ciclos para alcanzar dicho embarazo en el 23,6% de las mujeres. La explicación ofrecida en la publicación hace referencia a una fuerte actividad temprana de la LH en la fase folicular que provoca una síntesis excesiva de andrógenos en las células de la teca, desarrollando alteraciones en la foliculogénesis. Los casos de hiperestimulación ovárica también podrían ser explicados por este exceso de andrógenos, característico del síndrome de ovario poliquístico.

Influencia del síndrome de ovario poliquístico subyacente

El primer estudio prospectivo realizado específicamente en mujeres con FHA-PCOS fue llevado a cabo por Dubordieu et al.⁽²²⁾ En él, compararon la eficacia entre la administración de 15µg de GnRH c/90min vía SC con la de una asociación de FSH y LH recombinantes en proporción 75/75 IU/día también por vía SC. En ambos grupos la ovulación fue desencadenada mediante una inyección de 250 IU de hCG recombinante tras alcanzar los 17mm en al menos un folículo. Además, en todas se estableció como tratamiento de soporte de la fase lútea 3 inyecciones de 1500 IU de hCG cada 72h.

Las características basales de ambos grupos en cuanto a parámetros clínicos y hormonales fueron similares. La mayoría de las pacientes presentaban signos de hiperandrogenismo, aunque los niveles séricos de testosterona estuviesen dentro de los parámetros normales. También destacaron unos niveles séricos de AMH altos respecto a los rangos normales, comparables a los característicos en PCOS.

En cuanto a la respuesta ovárica y a la tasa de cancelación por respuesta excesiva, no hubo diferencias entre los grupos, mientras sí que se observaron en el número de embarazos conseguidos, superior con la administración de GnRH frente a gonadotropinas, en cuyo grupo no se consiguió ningún embarazo. Por lo tanto, a pesar de la presencia de PCOS, el tratamiento con GnRH pulsátil se considera el más adecuado en los casos de FHA-PCOS con el objetivo de inducir la ovulación.

Por otra parte, los investigadores consideran que el riesgo de respuesta ovárica excesiva es superior en presencia de PCOS, por lo que la dosis inicial en estas pacientes debe reducirse en comparación con la usada en aquellos casos exclusivos de FHA, aunque no se conocen los parámetros para definirla exactamente.

Ante estas observaciones los autores refuerzan la hipótesis de que en presencia de PCOS el hipotálamo podría ser más sensible a la inhibición por un balance energético negativo u otros factores estresantes, explicando la prevalencia con la que estas dos alteraciones conviven.

El enmascaramiento del hiperandrogenismo en estos casos puede explicarse con la reducción en las concentraciones plasmáticas de insulina y del factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) observado frente al diagnóstico de FHA. Se ha demostrado que cambios en el estado hormonal de las pacientes tras la eliminación de los estresores conllevan la reaparición del hiperandrogenismo y la sintomatología característica del PCOS.

Por último, se sugiere la determinación de los niveles plasmáticos de AMH como diagnóstico diferencial entre los casos de FHA solo y FHA-PCOS, definiendo el umbral en los 5ng/mL. Esto es debido a que en la literatura se ha demostrado que los niveles de AMH ante un diagnóstico de FHA exclusivamente son comparables a los controles sanos. Por lo tanto, niveles superiores de esta hormona junto al diagnóstico de FHA puede implicar un PCOS subyacente.

Tratamiento con estradiol

Otros autores analizan la administración de estradiol en sujetos con diagnóstico diferencial de FHA. Genazzani et al. publicaron dos estudios al respecto:

En el primero de ellos ⁽²³⁾, analizaron la influencia de la administración de 2mg/día de estradiol vía oral durante un período de 8 semanas sobre la función hipotálamo-pituitaria y la secreción de gonadotropinas en un grupo de mujeres con FHA.

Los parámetros estudiados fueron: FSH, LH, prolactina, estradiol, androstenodiona, 17-alfa-hidroxiprogesterona (17-OHP), testosterona (T), cortisol, TSH, fT3, fT4 e insulina. Ninguna de ellas presentó variaciones significativas entre sus niveles basales y después de las 8 semanas de tratamiento, excepto para la LH en la que se observó un aumento de los niveles plasmáticos, sin cambios en la frecuencia de secreción, pero sí en su amplitud. Este

aumento aconteció tanto en los pulsos espontáneos de secreción, típicos en FHA, como en la respuesta inducida a la administración de un bolo IV de GnRH. La monitorización también se llevó a cabo mediante ecografías periódicas, sin embargo, no se observaron cambios en el grosor del endotelio, así como tampoco ninguna paciente recuperó su ciclo menstrual durante el periodo de intervención.

Estos resultados coinciden con los de otros estudios en los que se administró epimestrol en mujeres con amenorrea hipotalámica secundaria, induciendo las mismas variaciones en cuanto a los niveles de LH y sin efecto sobre otras hormonas. Se sugiere entonces que la administración de estrógenos poco potentes en pacientes sin defectos en los mecanismos de síntesis y liberación de GnRH provocan un aumento tanto de los niveles basales como de la secreción inducida de LH. Esto, según ha sido respaldado mediante estudios en animales, es debido a un aumento en la síntesis y almacenamiento de LH en las células gonadales, así como de la síntesis y expresión de receptores de GnRH en la glándula pituitaria.

Respecto a la ausencia de variación en los otros parámetros, se hipotetiza que la conversión del estriol administrado en estradiol es despreciable y que por lo tanto no se desencadenen estos cambios, aunque no puede asegurarse que no ocurriera a dosis mayores o periodos de tratamiento más prolongados.

Finalmente, los autores concluyen que la administración de estriol contribuye a inducir la actividad de función hipotalámica-gonadal. Este efecto observado también con otros estrógenos de baja potencia a dosis e intervalos distintos puede significar que tratamientos de menor duración con dosis mayores puedan producir las mismas respuestas. Además, la existencia de estudios con sustancias totalmente distintas, como naltrexona o acetil-L-carnitina, en los que también se observó un aumento en la secreción espontánea de LH en este tipo de pacientes confirma que la función hipotálamo-pituitaria está modulada por distintas vías.

Tratamiento con estradiol durante un periodo de tiempo corto

A raíz de esta publicación el equipo de Genazzani realizó otra investigación⁽²⁴⁾ en la que la misma dosis de estradiol (2mg/día) se administró durante un periodo de tiempo corto de 10 días. Las características de las pacientes incluidas en el estudio fueron las mismas que las del anterior, diagnóstico de FHA bajo las mismas condiciones.

Al contrario que en el primero, al medir los niveles plasmáticos basales de FSH, LH, prolactina, estradiol, A, 17-OHP, T, cortisol, TSH, fT3, fT4 e insulina se percibieron cambios significativos en varios de ellos. Tanto la LH como la FSH incrementaron, mientras que el E2, la A y la TSH sufrieron un descenso. Por otra parte, la respuesta a la administración de un bolo IV de GnRH aumentó tras la intervención tanto para la LH como para la FSH.

Estos resultados confirman la hipótesis de que la administración de estrógenos durante un corto periodo de tiempo induce cambios significativos en la función hipotálamo-pituitaria, ejerciendo una retroalimentación positiva. Conclusión apoyada por otra publicación⁽²⁵⁾ en la que se analizan los efectos de la administración de epimestrol durante un periodo de tiempo

de 5 días. Al ser el hipoestrogenismo una de las características que definen la amenorrea funcional hipotalámica parece lógico que la administración de estrógenos poco potentes mejore el ambiente esteroideo.

Sin embargo, el incremento de los niveles de LH y FSH fue menor que el observado al mantener el tratamiento durante 8 semanas, pero similar al producido con la administración de epimestrol durante un corto periodo de tiempo. Esto concuerda con que el mecanismo que subyace a estos cambios sea el aumento en la síntesis y expresión de receptores para GnRH así como en la síntesis y almacenamiento de LH.

Los cambios en E2, A y TSH son contradictorios a lo observado en las otras publicaciones mencionadas, en las que no se produjeron variaciones. La ausencia de cambios en las concentraciones de cortisol antes y después del tratamiento con GnRH indica que no se producen cambios en la glándula suprarrenal, por lo tanto, las variaciones en los niveles de androstenodiona se atribuyen a alteraciones en la esteroidogénesis a nivel gonadal y no por esta glándula. Es decir, puede suponerse que el aumento de gonadotropinas influye sobre las células de la granulosa, aumentando su actividad y por lo tanto la producción de androstenodiona. A su vez, la aromatasa convierte la androstenodiona en estradiol, explicando las variaciones en este otro parámetro.

Los autores señalan que es posible que estos cambios se produjeran durante la administración de estriol a largo plazo pero que no fueron observados por la sensibilidad de las técnicas analíticas, mejorada esta vez al usar un ensayo de electroquimioluminiscencia.

El descenso en los niveles plasmáticos de TSH tampoco coincide con lo esperado según la bibliografía previa. Sin embargo, los autores encuentran una explicación apoyada por la evidencia en los casos de mujeres ovariectomizadas y animales sometidos a factores estresantes. En estos casos la administración de dosis bajas de E2 disminuye el contenido de RNAm-TRH en el hipotálamo, provocando una caída de los niveles plasmáticos. La modulación de la TRH podría estar encaminada a inducir cambios en las concentraciones plasmáticas de TSH y la prolactina.

La conclusión más relevante destacada en esta publicación es que el estriol ejerce un efecto modulador de la función hipotalámica en mujeres hipoestrogénicas con FHA durante un periodo corto de tratamiento, hecho que refuerza que la mejora del ambiente estrogénico es fundamental en la regulación de la función hipotálamo-pituitaria, ejerciendo un efecto positivo sobre la secreción de gonadotropinas.

En otra publicación, Shen et al. realizaron un análisis sobre la recuperación de la menstruación y los cambios en la respuesta de la glándula pituitaria a la prueba de estimulación con GnRH tras un tratamiento con 1 mg/día de valerato de estradiol vía oral, en mujeres con diagnóstico diferencial de FHA. En aquellas pacientes en las que no se produjo la menstruación a pesar de haber alcanzado un grosor endometrial de más de 6mm, se administraron 10mg/día de acetato de medroxiprogesterona durante 10 días para inducir el sangrado por privación.

La recuperación se consideró exitosa al presentar al menos 3 ciclos regulares consecutivos, de entre 21 y 35 días, dentro de los dos primeros años de tratamiento. Esta se alcanzó en el 63,3% de las pacientes, dato que es consistente con las tasas de recuperación reflejadas en la literatura previa. Además, se produjeron 2 embarazos entre las pacientes. Este evento

era esperable ya que, según los autores, la recuperación del sangrado implica la recuperación de la ovulación.

Al analizar la respuesta a la administración de un bolo IV de GnRH se observó que ni los niveles basales ni los inducidos por éste variaron en cuanto a la FSH antes y después de la recuperación. Sin embargo, se observó un aumento significativo en ambos grupos en la LH. Estos datos respaldan los hallazgos de Genazzani et al. sugiriendo que la respuesta de la pituitaria a la GnRH y la de los ovarios a las gonadotropinas puede verse reforzada por la administración de estrógenos en pacientes con FHA. El mecanismo descrito para dar explicación a esto consiste en un aumento en la síntesis y expresión de receptores para GnRH. En base a estos datos, los autores concluyen que para la recuperación son necesarias dos cosas: recuperar la secreción de LH y normalizar la respuesta de la pituitaria al GnRH. Sin embargo, determinar el mecanismo mediante el que se ha alterado la respuesta de los receptores de GnRH de la glándula pituitaria escapa a las posibilidades de este estudio.

Por último, se observó que en la mayoría de las pacientes que alcanzaron la recuperación se produjo un aumento de peso durante el tratamiento. Sin embargo, no se encontró correlación significativa entre la ganancia de peso y la recuperación. Esto concuerda con los resultados de otros estudios en los que las alteraciones características de la FHA se mantenían incluso después de alcanzar un IMC de normopeso. A pesar de esto, el IMC de base si ha sido relacionado con la probabilidad de éxito: a mayor IMC al inicio del tratamiento mayor posibilidad de que se produzca la ovulación. Por lo tanto, aunque en muchos casos exista una pérdida de peso previa a la amenorrea, es evidente que la recuperación está mediada por otros factores además del peso.

Antagonismo sobre los receptores de GnRH

En su publicación, Berardelli et al.⁽²⁶⁾ analizaron el efecto de cetrorelix (CTX), un potente antagonista de los receptores de GnRH, en un grupo de mujeres afectadas por FHA.

La hipótesis inicial, basada en el mecanismo de acción del CTX, fue que estas pacientes conservan la sensibilidad del hipotálamo a este tipo de sustancias, por lo que se observaría un efecto rebote tras la retirada del fármaco, provocando un aumento de las gonadotropinas similar al observado en mujeres sanas.

6 pacientes de FHA y 6 controles sanos recibieron una inyección única de 3 mg de CTX. El día anterior a la administración, se monitorizaron los niveles plasmáticos de LH y FSH cada 10 minutos en un intervalo de 4 horas. Estas mismas mediciones, junto a las de estradiol, se llevaron a cabo en el momento de la inyección, así como a las 6, 8 y 12h después de ésta. A las 48 y 72 h también se llevó a cabo un análisis único de estas hormonas.

Los resultados de estos ensayos analíticos mostraron que en el grupo control la concentraciones de las tres hormonas sufrieron un rápido descenso, recuperando posteriormente sus niveles iniciales. Solamente en el caso de la LH esta recuperación fue seguida de un repunte a las 96h.

En las pacientes afectadas por FHA, cuyas concentraciones iniciales para los tres parámetros eran menores a los controles, tanto LH como FSH mostraron un descenso significativo, recuperando los niveles iniciales posteriormente. Sin embargo, la recuperación de las concentraciones basales de FSH fue más lenta y, a diferencia del grupo control, la LH

no sufrió ningún pico posterior. Algo similar se observó con el estradiol. Por último, cabe mencionar que los tiempos a los que se produjeron los descensos y la recuperación de los niveles hormonales difirió entre ambos grupos.

Estos resultados demuestran que la secreción de gonadotropinas no es refractaria a los efectos del antagonismo sobre los receptores de GnRH en pacientes con FHA. Concretamente, aunque la concentración de estas hormonas se encuentre de por sí disminuida, con la administración de CTX se reducen aún más, recuperándose a las 96 horas. La diferencia con el grupo control en cuanto al repunte retardado en los niveles de LH es indicativo de que, al cesar el efecto del antagonista, el desajuste en la función hipotalámica se mantiene.

En sujetos sanos, el mecanismo mediante el que se explica estos efectos consiste en que el bloqueo de los receptores para GnRH en el hipotálamo conduce a un aumento en la expresión de mRNA y por lo tanto en la síntesis de estos receptores. Por lo tanto, cuando el efecto del fármaco desaparece se produce un efecto rebote debido al elevado número de receptores sintetizados. El bloqueo también produce un aumento en la síntesis de GnRH que posteriormente es liberado. Los autores denominan esto como una “estimulación paradójica”.

Influencia de la L-tirosina sobre la estimulación

En otra publicación, De Leo et al.⁽²⁷⁾ analizaron la influencia de la administración de L-tiroxina en la respuesta a las pruebas de estimulación con GnRH y TRH en mujeres con FHA. Para ello establecieron un grupo a ensayo formado por pacientes de FHA y un grupo control de mujeres sanas. Ambos fueron sometidos a una prueba de estimulación con GnRH (50 µg) para evaluar las fluctuaciones en las concentraciones de LH y FSH, y a otra de TRH (200 µg) para analizar las de TSH y prolactina.

Una semana después de las pruebas de estimulación, el grupo a ensayo se dividió en dos subgrupos: el grupo A recibió 75 µg/día de L-tiroxina durante 3 meses y ambos grupos empezaron un tratamiento con citrato de clomifeno que consistió en 100 mg/día durante 5 días cada 30 días durante 3 meses.

Como ya se ha evidenciado en anteriores estudios, las pacientes con FHA reportaron menores niveles basales de LH, FSH, E2 y prolactina. También los niveles de fT3 y fT4 fueron menores en el grupo con FHA frente a los controles. Sin embargo, no hubo diferencias significativas entre los grupos A y B en ninguna de ellas.

La respuesta de la TSH a la administración de TRH fue mayor en el grupo con FHA, mientras que la de la prolactina fue menor. Sin embargo, entre los subgrupos A y B no se observaron diferencias en estos parámetros como tampoco las hubo frente a la prueba de estimulación con GnRH.

Con la administración de citrato de clomifeno en los meses 2 y 3, un 37,5% de mujeres del grupo A y un 31,2% del B recuperaron su ciclo ovulatorio, aunque, estos porcentajes no presentaron significación estadística. Por otra parte, los niveles medios de prolactina en los grupos A y B, 16 días después de la última toma, son menores al umbral definido para la fase lútea, lo que señala anomalías en su desarrollo. Respecto al resto de hormonas no se obtuvieron diferencias ni en el grupo sometido a L-tiroxina ni en el que no entre aquellas mujeres que recuperaron el ciclo menstrual y las que permanecieron amenorreicas.

Como conclusión, la administración de L-tirosina no mejora la respuesta del eje hipotálamo-pituitaria-ovarios al tratamiento con clomifeno. Tampoco el número de ciclos ovulatorios ni reduce las anormalidades en la fase lútea. Además, los resultados de este estudio confirman los presentados en anteriores publicaciones: las mujeres con FHA presentan hiperprolactinemia y concentraciones basales de FSH y LH menores a las de los sujetos sanos. Por su parte, la administración de GnRH produce un aumento en las concentraciones de LH y FSH tanto en presencia de FHA como en los controles sanos; mientras que con la administración de TRH se el aumento de TSH en FHA es mayor al producido en controles. La respuesta de la prolactina a esta última es menor en FHA, hecho que se atribuye a un tono dopaminérgico elevado que conduce a un detrimento en la secreción de GnRH y por lo tanto a los niveles de prolactina. Estudios en los que se administró metoclopramida⁽²⁸⁾, un inhibidor de los receptores de dopamina, mostraron un incremento de las concentraciones de prolactina así como de la secreción de LH en estas pacientes.

La ausencia de diferencias entre el grupo tratado con L-tirosina y el que no apunta a que la diferencia en la respuesta de la TSH entre ambos grupos no está relacionada con los mecanismos fisiopatológicos de esta afección.

Conclusiones

Con los resultados de todos los artículos analizados se concluye que la administración pulsátil de GnRH se considera el tratamiento de elección para inducir la ovulación en casos de FHA y CHH, así como ante la presencia de PCOM o PCOS. Además, presenta menor riesgo de efectos adversos en términos de respuesta ovárica excesiva y embarazo múltiple que otros tratamientos ya que recrea el ambiente fisiológico óptimo para la fertilidad observado en controles sanos.

Por otra parte, queda demostrado que el eje HPG conserva su funcionalidad y sensibilidad ante la regulación a través de diversas vías y puede ser reactivado. Sin embargo, se sugiere que en mujeres con FHA relacionada con la pérdida de peso, el umbral para alcanzar una función gonadal completa es más alto que en aquellas con un IMC de base normal, a pesar de haber ganado peso durante la recuperación.

Por último, al analizar la presencia de PCOM asociada a FHA se ha detectado una prevalencia alta, incluso superior a la de la población general por lo que se necesita más investigación para determinar si las alteraciones asociadas a PCOM aumentan la predisposición del hipotálamo a ser inhibido. Así como, si una vez establecida la amenorrea funcional, el hipogonadotropismo enmascara la sintomatología del ovario poliquístico.

Bibliografia

- (1) Saadedine M, Kapoor E, Shufelt C. Functional Hypothalamic Amenorrhea: Recognition and Management of a Challenging Diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2023 Sep;98(9):1376-1385. doi: 10.1016/j.mayocp.2023.05.027. PMID: 37661145; PMCID: PMC10491417.
- (2) Męczekalski B, Niwczyk O, Battipaglia C, Troia L, Kostrzak A, Bala G, Maciejewska-Jeske M, Genazzani AD, Luisi S. Neuroendocrine disturbances in women with functional hypothalamic amenorrhea: an update and future directions. *Endocrine.* 2024 Jun;84(3):769-785. doi: 10.1007/s12020-023-03619-w. Epub 2023 Dec 7. Erratum in: *Endocrine.* 2024 Jul;85(1):458. doi: 10.1007/s12020-024-03713-7. PMID: 38062345; PMCID: PMC11208264.
- (3) Pape J, Herbison AE, Leeners B. Recovery of menses after functional hypothalamic amenorrhoea: if, when and why. *Hum Reprod Update.* 2021 Jan 4;27(1):130-153. doi: 10.1093/humupd/dmaa032. PMID: 33067637.
- (4) Morrison, Fleming, and Levy, "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."
- (5) Prior JC. Adaptive, reversible, hypothalamic reproductive suppression: More than functional hypothalamic amenorrhea. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Oct 19;13:893889. doi: 10.3389/fendo.2022.893889. PMID: 36339445; PMCID: PMC9626525.
- (6) Young J. Does Genetic Susceptibility of the Gonadotropic Axis Explain the Variable Impact of Stressors Causing Functional Hypothalamic Amenorrhea? *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Mar 8;106(3):e1473-e1475. doi: 10.1210/clinem/dgaa677. PMID: 32960961.
- (7) Meczekalski B, Katulski K, Czyzyk A, Podfigurna-Stopa A, Maciejewska-Jeske M. Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women's health. *J Endocrinol Invest.* 2014 Nov;37(11):1049-56. doi: 10.1007/s40618-014-0169-3. Epub 2014 Sep 9. PMID: 25201001; PMCID: PMC4207953.
- (8) Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al; WISE Study Group. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41(3):413-419
- (9) Pruneti C, Guidotti S. Cognition, Behavior, Sexuality, and Autonomic Responses of Women with Hypothalamic Amenorrhea. *Brain Sci.* 2022 Oct 26;12(11):1448. doi: 10.3390/brainsci12111448. PMID: 36358374; PMCID: PMC9688049.
- (10) Recommendations | Fertility problems: assessment and treatment | Guidance | NICE.
- (11) 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.* 2020 Feb 6;12(Suppl 1):18-27. doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178. PMID: 32041389; PMCID: PMC7053439.
- (12) Sadeghi HM, Adeli I, Calina D, Docea AO, Mousavi T, Daniali M, Nikfar S, Tsatsakis A, Abdollahi M. Polycystic Ovary Syndrome: A Comprehensive Review of Pathogenesis, Management, and Drug Repurposing. *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 6;23(2):583. doi: 10.3390/ijms23020583. PMID: 35054768; PMCID: PMC8775814.

- (13) Nicolaides NC, Matheou A, Vlachou F, Neocleous V, Skordis N. Polycystic ovarian syndrome in adolescents: From diagnostic criteria to therapeutic management. *Acta Biomed.* 2020 Sep 7;91(3):e2020085. doi: 10.23750/abm.v91i3.10162. PMID: 32921781; PMCID: PMC7717007.
- (14) Dubourdiou S, Fréour T, Dessolle L, Barrière P. Prospective, randomized comparison between pulsatile GnRH therapy and combined gonadotropin (FSH+LH) treatment for ovulation induction in women with hypothalamic amenorrhea and underlying polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 May;168(1):45-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.016. Epub 2013 Jan 5. PMID: 23298894.
- (15) Quaas P, Quaas AM, Fischer M, De Geyter C. Use of pulsatile gonadotropin-releasing hormone (GnRH) in patients with functional hypothalamic amenorrhea (FHA) results in monofollicular ovulation and high cumulative live birth rates: a 25-year cohort. *J Assist Reprod Genet.* 2022 Dec;39(12):2729-2736. doi: 10.1007/s10815-022-02656-0. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36378460; PMCID: PMC9790838.
- (16) Germain N, Fauconnier A, Klein JP, Wargny A, Khalfallah Y, Papastathi-Boureau C, Estour B, Galusca B. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy in persistent amenorrheic weight-recovered anorexia nervosa patients. *Fertil Steril.* 2017 Feb;107(2):502-509. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.10.032. Epub 2016 Nov 22. Erratum in: *Fertil Steril.* 2017 Jul;108(1):192. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.022. PMID: 27887708.
- (17) Christou F, Pitteloud N, Gomez F. The induction of ovulation by pulsatile administration of GnRH: an appropriate method in hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 2017 Aug;33(8):598-601. doi: 10.1080/09513590.2017.1296948. Epub 2017 Mar 6. PMID: 28277105.
- (18) Everaere H, Simon V, Bachelot A, Leroy M, Decanter C, Dewailly D, Catteau-Jonard S, Robin G. Pulsatile gonadotropin-releasing hormone therapy: comparison of efficacy between functional hypothalamic amenorrhea and congenital hypogonadotropic hypogonadism. *Fertil Steril.* 2024 Sep 2:S0015-0282(24)02007-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.08.354. Epub ahead of print. PMID: 39233038.
- (19) Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, Catteau-Jonard S, Robin G. Does polycystic ovarian morphology influence the response to treatment with pulsatile GnRH in functional hypothalamic amenorrhea? *Reprod Biol Endocrinol.* 2016 Apr 29;14(1):24. doi: 10.1186/s12958-016-0159-8. PMID: 27129705; PMCID: PMC4850648.
- (20) Hager M, Ott J, Marschalek J, Marschalek ML, Kinsky C, Marculescu R, Dewailly D. Basal and dynamic relationships between serum anti-Müllerian hormone and gonadotropins in patients with functional hypothalamic amenorrhea, with or without polycystic ovarian morphology. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022 Jul 4;20(1):98. doi: 10.1186/s12958-022-00961-y. PMID: 35787707; PMCID: PMC9251918.
- (21) Dumont A, Dewailly D, Plouvier P, Catteau-Jonard S, Robin G. Comparison between pulsatile GnRH therapy and gonadotropins for ovulation induction in women with both functional hypothalamic amenorrhea and polycystic ovarian morphology. *Gynecol Endocrinol.* 2016 Dec;32(12):999-1004. doi: 10.1080/09513590.2016.1191462. Epub 2016 Jun 3. PMID: 27258574.
- (22) Dubourdiou S, Fréour T, Dessolle L, Barrière P. Prospective, randomized comparison between pulsatile GnRH therapy and combined gonadotropin (FSH+LH)

treatment for ovulation induction in women with hypothalamic amenorrhea and underlying polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013 May;168(1):45-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2012.12.016. Epub 2013 Jan 5. PMID: 23298894.

- (23) Genazzani AD, Meczekalski B, Podfigurna-Stopa A, Santagni S, Rattighieri E, Ricchieri F, Chierchia E, Simoncini T. Estriol administration modulates luteinizing hormone secretion in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Fertil Steril.* 2012 Feb;97(2):483-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2011.11.004. Epub 2011 Dec 2. PMID: 22137494.
- (24) Genazzani AD, Podfigurna-Stopa A, Czyzyk A, Katulski K, Prati A, Despini G, Angioni S, Simoncini T, Meczekalski B. Short-term estriol administration modulates hypothalamo-pituitary function in patients with functional hypothalamic amenorrhea (FHA). *Gynecol Endocrinol.* 2016;32(3):253-7. doi: 10.3109/09513590.2015.1118452. Epub 2015 Dec 3. PMID: 26634769.
- (25) Genazzani AR, Facchinetti FD, Leo V, et al. Effect of epimestrol on gonadotropin and prolactin plasma levels and response to luteinizing hormone-releasing hormone/thyrotropin-releasing hormone in secondary amenorrhea and oligomenorrhea. *Fertil Steril* 1978;30: 654–60.
- (26) Berardelli R, Gianotti L, Karamouzis I, Picu A, Giordano R, D'Angelo V, Zinnà D, Lanfranco F, Ghigo E, Arvat E. Effects of cetrorelix, a GnRH-receptor antagonist, on gonadal axis in women with functional hypothalamic amenorrhea. *Gynecol Endocrinol.* 2011 Oct;27(10):753-8. doi: 10.3109/09513590.2010.526661. Epub 2011 Jan 4. PMID: 21204607.
- (27) De Leo V, la Marca A, Lanzetta D, Morgante G. Administration of L-thyroxine does not improve the response of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis to clomiphene citrate in functional hypothalamic amenorrhea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2000 May;90(1):103-8. doi: 10.1016/s0301-2115(99)00231-6. PMID: 10767520.
- (28) Berga SL, Loucks AB, Rossmannith WG et al. Acceleration of luteinizing hormone pulse frequency in functional hypothalamic amenorrhea by dopaminergic blockade. *J Clin Endocrinol Metab.* 1991;72:151–6.