



AMENORREA CENTRAL

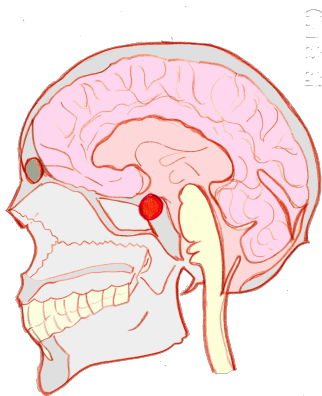
Como explicamos en el tema “Amenorrea: Aproximación diagnóstica”, la amenorrea de causa central debemos sospecharla en pacientes en con un test de gestágenos negativo, (uno positivo es diagnóstico de anovulación, porque indica niveles suficientes de estrógeno con insuficientes gestágenos por no desarrollarse el cuerpo lúteo), test de estro-gestágenos positivo, (si es negativo será por un defecto uterino o del tracto de salida), y con gonadotropinas bajas, (si son altas la causa será ovárica).

APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Siempre que se nos presenta un caso de amenorrea un buen diagnóstico diferencial es imprescindible. Debemos interrogar sobre la historia familiar, los antecedentes personales, la historia de amenorrea, etc. Es muy importante descartar embarazo. La analítica debería incluir pruebas de función hepática y renal (un aclaramiento defectuoso de la prolactina puede provocar amenorrea), así como una determinación hormonal basal: LH, FSH, Estradiol, progesterona, prolactina y TSH.

La ecografía es la prueba diagnóstica de elección. De igual manera la RM se debe realizar siempre que sospechemos una amenorrea central y no exista una causa evidente o cuando, aun habiendo una causa no se resuelva a pesar del tratamiento adecuado.

Las amenorreas prolongadas son causa de osteoporosis, incluso en pacientes jóvenes, por lo que puede ser una buena idea solicitar una densitometría.



AMENORREA HIPOTALÁMICA FUNCIONAL

La causa más frecuente de amenorrea de origen central es la amenorrea hipotalámica funcional (AHF). Se ha estimado que la AHF representa aproximadamente el 25-35 % de las amenorreas secundarias y alrededor del 3 % de las amenorreas primarias.

La AHF es una forma de anovulación crónica secundaria a una alteración reversible de la secreción pulsátil hipotalámica de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), sin que se identifique una lesión orgánica responsable. Suele aparecer en relación con un déficit energético, ejercicio físico, estrés psicológico o una combinación de estos factores.

La alteración menstrual constituye, con frecuencia, la manifestación más visible de un estado neuroendocrino y metabólico más amplio. La supresión



reproductiva puede comenzar antes de la desaparición completa de la menstruación y manifestarse como fase lútea insuficiente, anovulación con sangrado aparentemente regular, ciclos prolongados u oligomenorrea. Por ello, se prefiere considerar un espectro de disfunción hipotalámica reproductiva, más que una separación estricta entre ciclos normales y amenorrea.

FISIOPATOLOGÍA

La reproducción es un proceso metabólicamente costoso. Ante una disponibilidad insuficiente de energía o determinados estímulos de estrés, el organismo puede reducir la inversión energética destinada al eje reproductivo y priorizar funciones esenciales para la supervivencia.

Ante una situación de déficit energético, se produce una situación de compensación metabólica. Esta compensación puede expresarse mediante reducción del metabolismo basal, disminución de triyodotironina, leptina, insulina o factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), aumento de ghrelina y estabilidad ponderal pese a una ingesta insuficiente.

El acontecimiento neuroendocrino central es la disminución de la frecuencia o amplitud de los pulsos de GnRH. Como consecuencia, la secreción de LH disminuye de forma más marcada que la de FSH, se altera la maduración folicular, desaparece el pico ovulatorio de LH y descende la producción ovárica de estradiol.

Las neuronas productoras de kisspeptina, neuroquinina B y dinorfina, conocidas conjuntamente como neuronas KNDy, desempeñan un papel central en la generación de la pulsatilidad de GnRH. Estas neuronas integran señales nutricionales, hormonales y psicológicas. La reducción de leptina e insulina informa al hipotálamo de la escasez de reservas energéticas, mientras que la elevación de ghrelina, péptido YY y cortisol puede contribuir a la inhibición de la función reproductiva.

El estrés psicológico activa el eje hipotálamo-hipófiso-suprarrenal, incrementa la señal de la hormona liberadora de corticotropina y puede producir una hipercortisolemia relativa. El cortisol y otros mediadores del estrés interfieren con la secreción de GnRH.

Los factores energéticos y psicológicos no suelen actuar de manera independiente: la restricción alimentaria, el ejercicio intenso, las alteraciones del sueño, el perfeccionismo y la dificultad para afrontar situaciones estresantes pueden potenciarse mutuamente.

La adaptación tiroidea suele caracterizarse por concentraciones bajas o en el límite inferior de triyodotironina, con TSH y tiroxina libre normales o bajas dentro del intervalo de referencia. Este patrón refleja una reducción adaptativa del gasto energético y no debería confundirse automáticamente con un hipotiroidismo primario.

La marcada variabilidad entre mujeres sugiere, además, una susceptibilidad biológica individual.



MANIFESTACIONES

La presentación clásica de la AHF consiste en una mujer con ciclos previamente regulares que desarrolla oligomenorrea y posteriormente amenorrea tras perder peso, restringir la alimentación, aumentar el volumen de ejercicio o atravesar un periodo de estrés significativo. No obstante, la menstruación puede cesar sin una fase previa claramente identificable de irregularidad menstrual.

Los desencadenantes más habituales incluyen la restricción energética voluntaria o involuntaria, los trastornos de la conducta alimentaria, el ejercicio de resistencia, los deportes estéticos o de categorías de peso, el entrenamiento militar, las enfermedades crónicas y el estrés emocional. En algunas pacientes no se identifica un factor predominante, sino la suma de varias alteraciones de intensidad moderada.

En las deportistas, la AHF puede formar parte de la tríada de la atleta femenina, constituida por déficit energético, disfunción reproductiva y deterioro de la salud ósea.

Las manifestaciones del hipoestrogenismo pueden incluir sequedad vaginal, dispareunia, reducción de la libido y, ocasionalmente, síntomas vasomotores. No obstante, muchas pacientes jóvenes presentan pocos síntomas y no perciben la amenorrea como un problema, especialmente cuando el sangrado menstrual resulta inconveniente para el entrenamiento o la competición.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA

La AHF es un diagnóstico de exclusión. Puede plantearse una evaluación específica cuando los intervalos menstruales superan de forma persistente los 45 días o cuando la amenorrea se prolonga durante tres meses o más.

Conviene establecer la relación temporal entre los cambios menstruales y los cambios de peso, alimentación, ejercicio, estrés, sueño o enfermedad. El peso previo durante periodos de ciclos regulares puede servir como referencia, aunque no representa necesariamente un objetivo terapéutico fijo. La historia debería incluir alteraciones del estado de ánimo, ansiedad, perfeccionismo, sueño, consumo de fármacos o sustancias y antecedentes de fracturas por estrés.

La AHF y el síndrome de ovario poliquístico pueden coexistir, y el déficit energético puede atenuar temporalmente las manifestaciones bioquímicas de este último.

Tras excluir embarazo, la evaluación endocrina inicial suele incluir FSH, LH, estradiol, prolactina, TSH y tiroxina libre. El patrón más característico consiste en estradiol bajo, LH baja o inapropiadamente normal y FSH baja o normal, con frecuencia superior a la LH. Sin embargo, no existe una concentración aislada de estradiol, LH o FSH que confirme el diagnóstico.

Según el contexto, puede resultar razonable solicitar hemograma, función renal y hepática, glucosa, electrolitos y marcadores inflamatorios. La serología de enfermedad celíaca puede considerarse si existen síntomas digestivos, ferropenia, bajo peso o sospecha clínica.

En presencia de hiperandrogenismo pueden añadirse testosterona, globulina transportadora de hormonas sexuales, sulfato de dehidroepiandrosterona y, cuando proceda, 17-hidroxiprogesterona.



La hormona antimülleriana no suele ser necesaria

*El test de gestágenos suele ser negativo y el test de estro-gestágenos positivo. Un test de gestágenos positivo no excluye completamente la AHF, especialmente en fases iniciales de recuperación. Su resultado puede interpretarse junto con el estradiol y el grosor endometrial ecográfico.

La presencia de numerosos folículos antrales o morfología poliquística es relativamente frecuente en la AHF, en SOP y también en adolescentes asintomáticas y con ovulaciones normales. Por ello, no se recomienda la evaluación de la multiquistosis por ecografía hasta 8 años después de la menarquia.

La resonancia magnética hipotálamo-hipofisaria no parece necesaria de forma sistemática cuando existen factores precipitantes claros. Puede considerarse cuando el hipogonadismo hipogonadotrópico permanece sin explicación, así como ante cefalea intensa o persistente, alteraciones visuales, vómitos no provocados, poliuria, polidipsia, signos neurológicos o datos clínicos o analíticos sugestivos de otros déficits o excesos hormonales hipofisarios.

REPERCUSIONES SOBRE LA SALUD

El hipoestrogenismo incrementa la resorción ósea, mientras que el déficit energético, la resistencia adquirida a la hormona del crecimiento, la reducción de IGF-1 y la hipercortisolemia disminuyen la formación ósea. Por tanto, el deterioro esquelético no depende exclusivamente de la concentración de estradiol.

Cuando la AHF aparece durante la adolescencia o al comienzo de la edad adulta, puede impedir que se alcance un pico adecuado de masa ósea. Sería razonable plantear una densitometría ósea tras seis meses de amenorrea.

La infertilidad se debe principalmente a la ausencia de ovulación, aunque pueden existir otras alteraciones que incluyan fases foliculares prolongadas y defectos lúteos. La reserva folicular suele estar conservada y la capacidad reproductiva puede recuperarse tras normalizar el eje o mediante inducción de la ovulación.

Las alteraciones psicológicas pueden actuar como desencadenante y como consecuencia.

TRATAMIENTO

El tratamiento inicial puede orientarse hacia la corrección del déficit energético y la reducción de los factores de estrés. En muchas pacientes resulta útil un enfoque multidisciplinar que integre atención ginecológica o endocrinológica, nutrición especializada y apoyo psicológico. No existe un peso, índice de masa corporal o porcentaje de grasa que garantice la recuperación menstrual en todas las pacientes.

En deportistas, la modificación del entrenamiento puede individualizarse.

La terapia cognitivo-conductual puede contribuir a modificar conductas alimentarias, reducir el ejercicio compulsivo y mejorar la respuesta al estrés.

La recuperación menstrual es variable y puede demorarse varios meses después de mejorar el balance energético. Los primeros ciclos suelen ser irregulares o anovulatorios. La aparición de una menstruación aislada no confirma necesariamente la recuperación completa.



La ingesta de calcio puede ajustarse a las recomendaciones para la edad y debería corregirse cualquier déficit de vitamina D. Estas intervenciones forman parte del cuidado óseo general, pero no sustituyen la recuperación energética y gonadal.

Los anticonceptivos hormonales combinados pueden ser apropiados cuando se necesita anticoncepción o existe otra indicación ginecológica. Sin embargo, su utilización exclusiva para «regular» la menstruación o mejorar la densidad ósea suele aportar escaso beneficio. El sangrado por privación puede ocultar la persistencia de la supresión hipotalámica y dificultar la valoración de la recuperación espontánea.

Además, el etinilestradiol administrado por vía oral reduce la producción hepática de IGF-1 y aumenta la globulina transportadora de hormonas sexuales, mecanismos que podrían limitar su efecto óseo. Esto ayuda a explicar que los anticonceptivos combinados no hayan mostrado de manera consistente una mejoría de la densidad mineral ósea.

Cuando la amenorrea y el hipoestrogenismo persisten tras un periodo razonable —habitualmente entre 6 y 12 meses— de intervención nutricional, psicológica y sobre el ejercicio, podría plantearse tratamiento con 17 β -estradiol transdérmico asociado a un gestágeno cíclico, especialmente si existe densidad mineral baja, fracturas por estrés o riesgo de no alcanzar el pico de masa ósea.

El estradiol transdérmico con gestágeno no proporciona anticoncepción. Cuando esta sea necesaria, puede asociarse a un método no estrogénico.

Los bisfosfonatos y denosumab no suelen considerarse tratamientos de uso rutinario en mujeres jóvenes con AHF, dada la limitada evidencia, la larga permanencia ósea de algunos fármacos y las incertidumbres sobre futuras gestaciones. La teriparatida ha mostrado efectos favorables sobre la densidad lumbar, pero su utilización podría reservarse para casos adultos excepcionales con densidad mineral muy baja, fracturas o retraso de consolidación, tras una valoración especializada.

DESEO GESTACIONAL

Antes de iniciar una inducción de la ovulación conviene intentar normalizar la disponibilidad energética, reducir el estrés y asegurar una situación médica compatible con la gestación. El índice de masa corporal puede formar parte de esta valoración, pero no debería ser el único criterio.

La administración pulsátil de GnRH reproduce de forma más fisiológica la señal hipotalámica. Cuando la GnRH pulsátil no está disponible, pueden emplearse gonadotropinas (FSH y LH), utilizando pautas de dosis bajas y monitorización ecográfica para reducir el riesgo de respuesta multifolicular, síndrome de hiperestimulación ovárica y gestación múltiple.

El citrato de clomifeno y los inhibidores de la aromataasa (letrozol) suelen presentar una eficacia limitada cuando existe una supresión hipotalámica intensa y concentraciones muy bajas de estradiol. Podrían valorarse en casos seleccionados con recuperación parcial del eje, aunque la evidencia específica es escasa.



OTRAS CAUSAS DE AMENORREA CENTRAL

ADENOMAS HIPOFISARIOS

Los prolactinomas son una causa relativamente frecuente de amenorrea (como explicamos en el tema de hiperprolactinemias), pero otros adenomas hipofisarios suprimir igualmente el eje hipotálamo-hipofisogonadal.

El cortisol inhibe la secreción de GnRH, por lo que la enfermedad de Cushing (adenoma secretor de ACTH produce amenorrea). La acromegalia se acompaña de amenorrea en un 67% de los casos por una disminución

de LH y estradiol. Los pacientes con adenomas secretores de TSH, a pesar de tener niveles altos de

gonadotropinas pueden entrar en amenorrea porque no tienen pico de LH, como ocurre también en otras causas de hipertiroidismo.

OTRAS MASAS PRÓXIMAS A LA SILLA TURCA

Cualquier masa, benigna o maligna, próxima a la silla turca puede provocar amenorrea, ya sea por afectación directa de la hipófisis (panhipo-pituitarismo), como por privación local de dopamina, que es la que frena la producción de prolactina.

SÍNDROME DE SHEEHAN

Durante el embarazo la hipófisis aumenta de tamaño, principalmente por el aumento de secreción de prolactina incluido por los estrógenos. Esto la hace más sensible a la isquemia. Si en el parto se produce una hipovolemia muy severa puede llegar a necrosarse, provocando un panhipopituitarismo.

PROCESOS INFILTRANTES

La hipofisitis, ya sea linfocitaria o granulomatosa (Wegener, sarcoidosis, tuberculosis, así como otros procesos poco habituales como la histiocitosis de Langerhans o la hemocromatosis (raro en mujeres porque la menstruación protege del exceso de hierro), pueden potencialmente lesionar o destruir la hipófisis

CAUSAS GENÉTICAS

Hay varios fenotipos asociados a hipopituitarismo, el más conocido es el Sº de Kallman, que asocia déficit de hormonas hipofisarias con anosmia.

YATROGENIA

Los análogos de la GnRH buscan inhibir el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal. Esto es fácil de entender con los análogos antagonistas. Sin embargo, los análogos agonistas también consiguen este efecto, ya que hacen que se pierda la pulsatilidad de la GnRH, necesaria para su función.

RADIOTERAPIA

Es una causa relativamente frecuente de hipopituitarismo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Gordon CM, Ackerman KE, Berga SL, Kaplan JR, Mastorakos G, Misra M, et al. Functional hypothalamic amenorrhea: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2017;102(5):1413-39.
2. Williams NI, De Souza MJ, Misra M, Nattiv A, Joy E, Barrack M, et al. 2025 Update to the Female Athlete Triad Coalition Consensus Statement Part 2: clinical guidelines for screening, diagnosis, treatment, and return to play for adolescents and adults. *Sports Med.* 2026;56:375-427.
3. Mountjoy M, Ackerman KE, Bailey DM, Burke LM, Constantini N, Hackney AC, et al. 2023 International Olympic Committee's consensus statement on Relative Energy Deficiency in Sport (REDs). *Br J Sports Med.* 2023;57(17):1073-98.
4. Salamunes ACC, Williams NI, De Souza MJ. Are menstrual disturbances associated with an energy availability threshold? A critical review of the evidence. *Appl Physiol Nutr Metab.* 2024;49(5):584-98.
5. Caronia LM, Martin C, Welt CK, Sykiotis GP, Quinton R, Thambundit A, et al. A genetic basis for functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med.* 2011;364(3):215-25.
6. Ackerman KE, Singhal V, Baskaran C, Slattery M, Campoverde Reyes KJ, Toth A, et al. Oestrogen replacement improves bone mineral density in oligo-amenorrhoeic athletes: a randomised clinical trial. *Br J Sports Med.* 2019;53(4):229-36.
7. Efthymiadis A, Tsikopoulos K, Mills EG, Milne A, Dhillon WS, Abbara A, et al. Pharmacological interventions to improve bone density in functional hypothalamic amenorrhea: a systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *J Clin Endocrinol Metab.* 2026;111(5):e1446-e1456.
8. Quaas P, Quaas AM, Fischer M, De Geyter C. Use of pulsatile gonadotropin-releasing hormone in patients with functional hypothalamic amenorrhea results in monofollicular ovulation and high cumulative live birth rates: a 25-year cohort. *J Assist Reprod Genet.* 2022;39(12):2729-36.