



ETIOPATOGENIA DE LAS AMENORREAS Parte 4

REPASO→ESTERILIDAD FEMENINA: TRASTORNOS DE LA OVULACIÓN

Hay 3 grupos de causas de trastornos de la ovulación según la OMS:

- **Grupo 1:** insuficiencia hipotálamo-hipofisaria o hipogonadismo hipogonadotrofo.
 - Presentan oligomenorreas o amenorreas con concentraciones séricas normales o bajas de gonadotropinas.
 - Ejemplos: ausencia aislada de gonadotropinas, síndrome de Kallman, síndrome de Sheehan...
- **Grupo 2:** disfunción hipotálamo-hipofisaria.
 - Incluye el SOP, la hiperprolactinemia y los cuadros clínicos hiperandrogénicos.
- **Grupo 3:** insuficiencia ovárica o hipogonadismo hipergonadotrópico.
 - Ejemplos: fallo ovárico precoz, menopausias que no responden a gonadotropinas, resistencia ovárica, síndrome de Turner (nacen sin dotación folicular)...

Trastornos del eje Hipotálamo-Hipofisario:

ESTE EJE QUE REGULA LA FUNCIÓN GONADAL REGULA LA PROCREACIÓN.
IMPLICADO EN MADURACIÓN, DESARROLLO OVOCITOS Y PROLIFERACIÓN
ENDOMETRIAL PARA LA IMPLANTACIÓN.
DESARROLLAREMOS ESTA PARTE EN EL CURSO DE ENDOCRINOLOGÍA Y VEREMOS
CÓMO ESTIMULARLO A NIVEL OSTEOPÁTICO, MÉDICO Y A TRAVÉS DE LA BIOQUÍMICA
POR ALIMENTACIÓN.

Se hablará durante el seminario de endocrino de: Hipogonadismo hipogonadotrofo, panhipopituitarismo, hipotiroidismo, etc...

Trastornos de la Ovulación: SOP, ENDOCRINOPATÍAS, IMC

La Fórmula Menstrual (FM) normal en una mujer es $3-4/28 \pm 7$. A partir de ahí:

- 35-60 días sin regla: opsomenorrea.
- 60-90 días: espaniomenorrea.
- Por encima de 90: amenorrea.

La primera causa que hay que pensar si hay amenorrea es el EMBARAZO.



ETIOPATOGENIA DE LAS AMENORREAS Parte 4

La anovulación crónica es la principal causa de infertilidad femenina (30 % de los casos). A su vez, la causa más frecuente de anovulación crónica es el síndrome de ovario poliquístico (SOP, hasta 80 %).

Trastornos de la Ovulación: SOP, ENDOCRINOPATÍAS, IMC

SOP: síndrome muy frecuente (5-10 % de las mujeres) que se caracteriza por 3 síntomas que pueden aparecer solos o en conjunto:

- **Trastornos menstruales.**
- **Hiperandrogenismo** (hirsutismo, acné o alopecia).
- **Ovarios de aspecto poliquístico.**
-

Para su definición, se requiere 2 de los siguientes 3 criterios (*criterios de Rotterdam*):

CRITERIOS DE ROTTERDAM PARA SOP:

- 1.-Oligo y/ o la anovulación: se altera el patrón menstrual normal (*FM normal: 3-4/28 ±7*).
- 2.-Signos clínicos y/o bioquímicos de hiperandrogenismo
- 3.-Morfología ovárica poliquística en ultrasonido, definida como la presencia de 12 o más folículos en cada ovario (con un ovario siendo suficiente para el diagnóstico) 2-9 mm de diámetro con volumen ovárico >10 mL. (dos de tres)

ESTERILIDAD - SOP BIOQUÍMICA POR ALIMENTACIÓN

SOP: ETIOPATOGENIA...BASE GENÉTICA???

Defecto primario causante del SOP → **exceso de síntesis androgénica ovárica** → repercusiones a nivel metabólico y reproductivo.

En su origen intervienen **factores prenatales** (origen intraútero) y **postnatales**:

- **Factores genéticos:** las hijas de madres con SOP tienen mayor predisposición a padecerlo.



ETIOPATOGENIA DE LAS AMENORREAS Parte 4

- **Programación fetal:** especialmente en casos de desnutrición o sobrenutrición (*por ejemplo hijos de madres diabéticas*).
- Altos niveles de **testosterona materna o fetal**.
- **Obesidad infantil:** es el principal factor postnatal.

La agrupación familiar de hiperandrogenemia, anovulación y ovarios poliquísticos sugieren una base genética subyacente.

Además, la asociación de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia y predisposición a Diabetes mellitus tipo II, observada entre los miembros de la misma familia sugiere fuertemente una base genética del SOP (*Madhú , 2009; Stephen et al ,1998*)

SOP: TEORÍAS

1.-Primero, la teoría celular intersticial LH –teca sugiere el papel de los anormalmente elevados niveles de LH como causa del SOP. Hay pérdida de pulsatilidad de GnRH e incremento de la secreción de LH.

2.-La FSH conduce a la inducción alterada de la citocromo P450 aromatasa en las células de la granulosa que conducen a niveles elevados de andrógenos.

3.-La tercera teoría se relaciona con el sistema del factor de crecimiento-autocrino paracrina: hay evidencia de un sistema de insulina con IGF alterado que actúa sobre el sistema folicular con respuestas aterogénicas. Se ha sugerido que la resistencia a la insulina conduce a una disminución de la sensibilidad ovárica e hiperandrogenismo y por supuesto las manifestaciones posteriores del SOP (*Shah , 2008; Dasgupta et al, 2010; Crespo et al, 2018*)

SOP: REPERCUSIONES METABÓLICAS

Resistencia a la insulina con hiperinsulinismo:

- Disminuye la actividad de la respuesta a insulina.
- Aumenta la grasa visceral y los ácidos grasos libres.
- Aumenta la glucemia.

Todo ello puede conducir a una diabetes tipo 2 y a enfermedad cardiovascular.

SOP: REPERCUSIONES METABÓLICAS

Resistencia a la insulina +hiperinsulinismo → **repercusiones reproductivas:**

- **Detención del crecimiento folicular:** anovulación crónica y alteraciones menstruales.



ETIOPATOGENIA DE LAS AMENORREAS Parte 4

- **Aumento** de la síntesis de **andrógenos** en el ovario por acción directa.
- Favorece la **secreción hipofisaria de LH** e **inhibe la de FSH**.
- A nivel hepático:
 - **Disminuye la síntesis de SHBG**: aumenta la testosterona y los estrógenos libres (con lo que colaboran en el feedback negativo sobre la FSH).
 - **Disminuye la síntesis de IGF-BP**: aumenta el IGF-1, que incrementa el estímulo de la LH sobre la teca.

SOP: CARACTERÍSTICAS NEUROENDOCRINAS

Un sello distintivo neuroendocrino de PCOS es la pulsatilidad persistentemente rápida de LH (Gnrh), que favorece la síntesis hipofisaria de LH sobre la de FSH y contribuye al aumento de las concentraciones de LH y relación LH/FSH típica del SOP.

Los niveles inadecuados de FSH contribuyen a la alteración del desarrollo folicular, mientras que los niveles elevados de LH aumentan la producción de andrógenos ováricos.

Mientras que las elevaciones de la progesterona en fase lútea normalmente retardan la frecuencia de los pulsos de Gnrh, las mujeres con SOP no experimentan desaceleración normal mediada por progesterona, debido en parte a la alteración en la sensibilidad a la progesterona hipotalámica.

Esta reducción de la sensibilidad a la progesterona hipotalámica parece estar mediada por los andrógenos elevados porque la sensibilidad se puede restaurar con el bloqueador del receptor de andrógenos flutamida (Blank et al, 2006).

Se piensa que el mecanismo de la disregulación del eje implica la hiperinsulinemia y la resistencia a la insulina ovárica → esto genera una liberación desproporcionada de testosterona ovárica por disfunción de las células de la teca.

Se encuentra también alteraciones en la prolactina, leptina, alteraciones en las adipocinas con inflamación sistémica de bajo grado.

REPERCUSIONES REPRODUCTIVAS:

Repercusiones reproductivas.

Hay un **aumento en la frecuencia de los pulsos hipotalámicos de GnRH**, que produce:

- **Aumento de la LH**: favorece la aparición de la hiperplasia tecal y un aumento de la secreción androgénica ovárica.



ETIOPATOGENIA DE LAS AMENORREAS Parte 4

- Mantenimiento de las **concentraciones normales o bajas de la FSH**: es un estímulo continuo que desencadena una diferenciación precoz de las células de la granulosa, otorgando un crecimiento limitado a una alta cohorte folicular. Estos cambios pueden conllevar a la situación de anovulación.

***OJO!**: estas pacientes tienen estrógenos, por lo que pueden tener la regla de vez en cuando. Los estrógenos hacen crecer el endometrio y aunque no ovulen (la mayoría de veces), el endometrio se descama dando lugar a la hemorragia por disrupción y de forma descontrolada. Mediante el tratamiento con progesterona se consigue controlar su menstruación y evitar el estímulo estrogénico continuado*

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

- **Alteraciones menstruales**
 - **Oligoamenorrea y hemorragia uterina disfuncional (por disrupción)**: es la forma clásica de presentación de oligoanovulación.
- **Hiperandrogenismo.**
 - **Hirsutismo + vte**: es la presencia de pelo terminal en la mujer con patrón masculino. Para valorar el hirsutismo se emplea la escala de Ferriman-Galwey modificada.
 - **Acné**
 - **Alopecia.**
- **Infertilidad (70 %).**
- **Sobrepeso (25 %) y obesidad (70 %).**
 - Los andrógenos se convierten en estrona (E1) en la grasa periférica, lo que puede favorecer la hiperplasia endometrial.
 - La adiposidad central contribuye a la resistencia insulínica.
- **Acantosis nigricans.**
 - Se suele localizar en los pliegues del cuello (sobretudo) y en axilas e ingles.
 - Es una manifestación clínica de la resistencia a la insulina.



ETIOPATOGENIA DE LAS AMENORREAS Parte 4



D Medir hirsutismo mediante la escala de Ferriman-Gallwey, ver el acné, la seborrea y la alopecia androgénica.

Medir testosterona libre y SHBG.

VALORAR LA OLIGOANOVLACIÓN Y LA MORFOLOGÍA POLIQUÍSTICA OVÁRICA.

Diagnóstico:



TRATAMIENTO MÉDICO:

LA PÉRDIDA DE PESO Y LOS ANTICONCEPTIVOS ORALES SIRVEN COMO ANTIANDROGÉNICOS.

- **Anticonceptivos hormonales orales (AHO).**

Estrógenos: reducen la LH y la actividad androgénica ovárica y aumentan la síntesis hepática de SHBG.

Progestágenos: derivados de testosterona con efecto antiandrogénico:

- **Acetato de ciprotenona** (2mg/comp).
- Drospirenona.

Antiandrógenos: en casos de hiperandrogenismo muy intenso. Su asociación a los anticonceptivos es muy importante, porque en caso de quedarse embarazada, si solo se emplean los anteriores, podría conllevar virilización del feto femenino.

- **Acetato de ciprotenona** (50 mg/día los 10 primeros días del ciclo): es el más frecuente.
- Espironolactona (100 mg/día).
- Finasteride (5 mg/día): es un inhibidor de la 5 α -reductasa.
- Flutamida: es un antagonista del receptor androgénico, pero está en desuso por hepatotoxicidad.



ETIOPATOGENIA DE LAS AMENORREAS Parte 4

▪ **Métodos físicos.**

- Temporales: epilación, depilación, decoloración.
- Permanentes: electrólisis, fotodepilación láser (es la más efectiva).
- Tratamiento tópico: eflornitina + láser, isotretinoína (en caso de acné grave).

La epilación consiste en extirpar el pelo del bulbo. Es un método seguro y económico, pero incómodo y puede producir cicatrices, irritación, foliculitis e hiperpigmentación.

- **Pérdida de peso:** de hasta un 5-10 %.
- **Metformina:** en caso de resistencia a la insulina. Es un sensibilizador a la insulina que:
 - Reduce la insulina y los andrógenos circulantes.
 - Aumenta la SHBG.
 - Efectos directos sobre hipotálamo y ovario.

Además, para **inducir la ovulación** se emplean los siguientes: **Citrato de clomifeno (Diane)**: es un modulador selectivo de los receptores de estrógenos (antagoniza el feedback negativo de estrógenos en el eje hipotálamo-hipofisario).

- Restablece los niveles de LH a normales e incrementa la secreción de FSH, estimulando así el crecimiento folicular y la ovulación.
- Efecto antiestrogénico a nivel endometrial.
- LA MEDFORMINA, LO QUE HACE ES MEJORAR LA UTILIZACIÓN DE LA GLUCOSA EN EL HÍGADO
- PERO LA MEDFORMINA TB TIENE EFECTOS DELETÉREOS

El **citrato de clomifeno** es el tratamiento de primera elección para inducir la ovulación en mujeres anovuladoras con SOAP.

Hay un 20 % de los casos resistentes al clomifeno en los que se emplea la terapia combinada: **combinación de clomifeno + metformina**:

- Tasas de ovulación y gestación son significativamente mayores tras el tratamiento combinado que con monoterapia.
- La metformina en monoterapia o combinada reduce significativamente el IMC.
- No mejora la tasa de recién nacidos vivos en mujeres infértiles con SOAP.

Así pues, la **terapia combinada de clomifeno + metformina** es el tratamiento de elección en mujeres obesas resistentes al clomifeno de edad avanzada.

- **Letrozol** (inhibidor de la aromatasa).



ETIOPATOGENIA DE LAS AMENORREAS Parte 4

- Reduce los estrógenos inhibiendo la transformación de androstendiona en testosterona y ésta en estrógenos.
- La reducción de estrógenos libera al hipotálamo del feedback negativo desencadenando la secreción de FSH.
- La respuesta monofolicular es más frecuente que con el citrato de clomifeno, disminuyendo la tasa de gestación múltiple.
- La tasa de ovulación y gestación es similar al citrato.
- *Pauta: 2,5-5 mg durante 5 días del 3 al 7º día del ciclo.*

– **Gonadotropinas:**

- Riesgo de gestación múltiple y síndrome de hiperestimulación ovárica.
- Requieren control ecográfico y de los niveles de estradiol.
- Son más caras que el citrato de clomifeno y el letrozol.

Las **gonadotropinas** son el tratamiento de segunda línea para la fertilidad en mujeres anovuladoras con SOAP.