



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Estudio de la amenorrea, su tratamiento y su abordaje
nutricional. Revisión bibliográfica.

Study of amenorrhea, its treatment and its nutritional
approach. Bibliographic review.

Autora

Anaís Usar Sancho

Directoras

Marta Sofía Valero Gracia

(Área de Fisiología)

Raquel Moreno Loshuertos

(Área de Bioquímica y Biología Molecular)

Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte

Grado en Nutrición Humana y Dietética

2020/2021

Fecha de presentación: 11/09/2021

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. El ciclo menstrual	1
1.2. Regulación del eje Hipotalámico-pituitario-gonadal	2
1.3. Fases del ciclo menstrual	4
1.3.1. Fase folicular	4
1.3.1.1. Estrógenos	7
1.3.2. Ovulación	9
1.3.3. Fase lútea	9
1.3.3.1. Progesterona	11
1.4. Ciclos anovulatorios	11
1.5. Importancia de un ciclo menstrual sano	12
1.6. Amenorrea	13
1.6.1. Definición	13
1.6.2. Clasificación	13
1.6.3. Diagnóstico	15
1.7. Amenorrea hipotalámica	17
1.7.1. Amenorrea asociada a estrés	19
1.7.2. Amenorrea asociada a bajada de peso o infra peso	20
1.7.3. Amenorrea en atletas	21
1.7.4. Amenorrea asociada a trastornos de la conducta alimentaria (TCA)	21
1.8. Amenorrea por Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP)	22
2. HIPÓTESIS	24
3. OBJETIVOS	25
4. METODOLOGÍA	26
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	28
5.1. Tratamiento orientado a la modificación del estilo de vida	28
5.1.1. Tratamiento orientado a la gestión del estrés	28
5.1.2. Tratamiento en las amenorreas por bajo peso	29
5.1.3. Tratamiento en las amenorreas de atletas	30
5.1.4. Tratamiento en las amenorreas asociadas a TCA	32
5.1.5. Tratamiento en las amenorreas asociadas a SOP	35
5.2. Tratamiento farmacológico	37
6. CONCLUSIONES	48
7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	50

RESUMEN

La amenorrea hipotalámica (AH) es uno de los trastornos menstruales más frecuentes en las mujeres. Según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva este trastorno corresponde al 20 – 35% de los casos de amenorrea secundaria y al 3% de las amenorreas primarias. Las causas de este desorden son el estrés físico o psicológico, el bajo peso, los trastornos de la conducta alimentaria o una combinación de estos. Por otro lado, el síndrome de ovarios poliquísticos (SOP) es la principal causa de infertilidad anovulatoria en mujeres y también se caracteriza por la pérdida de la menstruación. La ausencia de esta indica un desajuste en el eje Hipotalámico – Hipofisario – Gonadal (EHG) y viene relacionada con múltiples problemas para la salud de la mujer, a corto y largo plazo, debido al déficit de hormonas. El déficit de estrógeno se ha relacionado con problemas a nivel cardíaco, esquelético, psicológico y reproductivo. El manejo de la amenorrea suele ser farmacológico, mediante anticonceptivos orales (AO), sin embargo, se han observado graves efectos adversos al uso de estos fármacos como la aparición de trombos. Por ello, en este trabajo fin de grado se ha llevado a cabo una búsqueda bibliográfica para conocer la efectividad de este tratamiento farmacológico, así como las recomendaciones nutricionales y hábitos de vida en el tratamiento de la amenorrea. En este trabajo concluimos que los AO suponen un “parche” al problema, ya que no estimulan la reactivación endocrina y el sangrado que se produce no es como consecuencia de un ciclo menstrual normal con todas sus fases. Así mismo, tampoco se han observado mejoras significativas en la masa ósea tras el uso de esta terapia de reemplazo hormonal. Sin embargo, el tratamiento multidisciplinar enfocado en los hábitos de vida, en especial, en la causa que ha llevado al trastorno menstrual, sí que se ha observado que es eficaz para la vuelta de la menstruación además de ser el mejor tratamiento para evitar los problemas comentados anteriormente.

ABREVIATURAS

- GnRH: Hormona Liberadora de Gonadotropina
- FSH: Hormona Folículo Estimulante
- LH: Hormona Luteinizante
- EHG: Eje Hipotalámico-Hipofisario-Gonadal
- AH: Amenorrea Hipotalámica
- SOP: Síndrome de Ovarios Poliquísticos
- IMC: Índice de Masa Corporal
- SAM: Eje Simpático – Adrenal – Medular
- Sistema HPA: Sistema Hipotalámico – Pituitario – Adrenal
- CRH: Hormona Liberadora de Corticotropina
- ACTH: Hormona Adrenocorticotropa
- TCA: Trastorno de la Conducta Alimentaria
- DMO: Densidad Mineral Ósea
- AO: Anticonceptivos Orales
- TSH: Hormona Estimulante de la Tiroides
- D-N: Dietista – Nutricionista
- AN: Anorexia Nerviosa
- E2: Estradiol
- P: Progesterona
- ÍG: Índice Glucémico
- RI: Resistencia a la Insulina
- HC: Hidratos de Carbono
- TG: Triglicéridos
- CT: Colesterol
- DM: Dieta Mediterránea
- MUFA: Ácidos Grasos Monoinsaturados
- PUFA: Ácidos Grasos Poliinsaturados
- AOVE: Aceite de Oliva Virgen Extra
- AGS: Ácidos Grasos Saturados
- RCT: Randomized Controlled Trial

1. INTRODUCCIÓN

1.1. El ciclo menstrual

El cuerpo femenino experimenta cambios cíclicos regulares cada mes como preparación natural del cuerpo para un posible embarazo [1]. La menstruación, en personas sanas, es la muestra de esos cambios. Su duración media suele ser de 28 días pero puede variar entre los 25 y los 30 días [2].

La primera menstruación o menarquia suele aparecer a la edad de 12 – 13 años aunque algunos estudios han visto que un mayor índice corporal durante la infancia está relacionado con un desarrollo más temprano de la pubertad y de desarrollo de la menarquia [3].

Las primeras menstruaciones suelen ser más irregulares como consecuencia de la inmadurez del eje hipotalámico - hipofisario – gonadal (EHG), en este caso el ovario. Siendo normales ciclos más cortos, de unos 20 días, o más largos, de hasta 45, con sangrados de 2 a 7 días. De manera general, tras 3 años de la menarquia el 60 % de los ciclos tienen una duración media de 21 – 34 días [3] [4].

Para que tenga lugar el ciclo menstrual ovulatorio es necesario una correcta interacción entre el eje EHG [5]. Esta interacción responde a niveles cambiantes de hormonas producidas por el cerebro y los ovarios.

Estudiar los cambios que se producen durante el ciclo menstrual es clave para entender su importancia. Por ello, en los siguientes apartados describiremos la fisiología del ovario, las etapas del ciclo menstrual y los cambios que se producen a nivel fisiológico y hormonal.

Eje Hipotálamo-Hipófisis- Ovario

Las gónadas femeninas son las encargadas de liberar hormonas sexuales, estrógenos y progesterona, gracias a la retroalimentación del Eje Hipotálamo-Hipófisis, permitiendo así una regulación precisa.

- El Hipotálamo es una parte del Encéfalo situado en la base del cerebro. Tiene una función nerviosa que se relaciona con la regulación de la temperatura corporal, la frecuencia cardíaca, la sed, el hambre y los ciclos de sueño, así como una función endocrina al regular toda la función hormonal.

- La Hipófisis es una glándula de secreción que se encuentra debajo del hipotálamo y también tiene funciones reguladoras endocrinas que se llevan a cabo mediante la producción de hormonas que actúan en otras glándulas endocrinas.

- En el ovario encontramos los folículos con células germinales femeninas, los oocitos, en diferentes etapas de desarrollo. Cada ovocito primario se encuentra rodeado de una capa de células denominadas

“células de la granulosa” que a su vez está rodeada por una lámina basal. Estas estructuras forman el *folículo primordial*. Algunos de estos folículos primordiales se desarrollarán lentamente y darán lugar a *folículos primarios*. El desarrollo de los folículos primarios por acción de señales químicas provoca la aparición de una capa de células denominadas “células de la teca” que se encuentran por fuera de la lámina basal. En este momento, los folículos se denominan *folículos secundarios*. Cuando aumentan de tamaño, secretan un líquido que contiene hormonas y enzimas necesarias para la ovulación y se les denomina *folículos terciarios*. De los folículos que comienzan a desarrollarse, solo unos pocos alcanzan la etapa de folículo terciario y, por lo general, solo uno de ellos llegará al estadio final de crecimiento. Este se denomina *folículo dominante* y será el que termine de desarrollarse y libere el óvulo (Figura 1) [6].

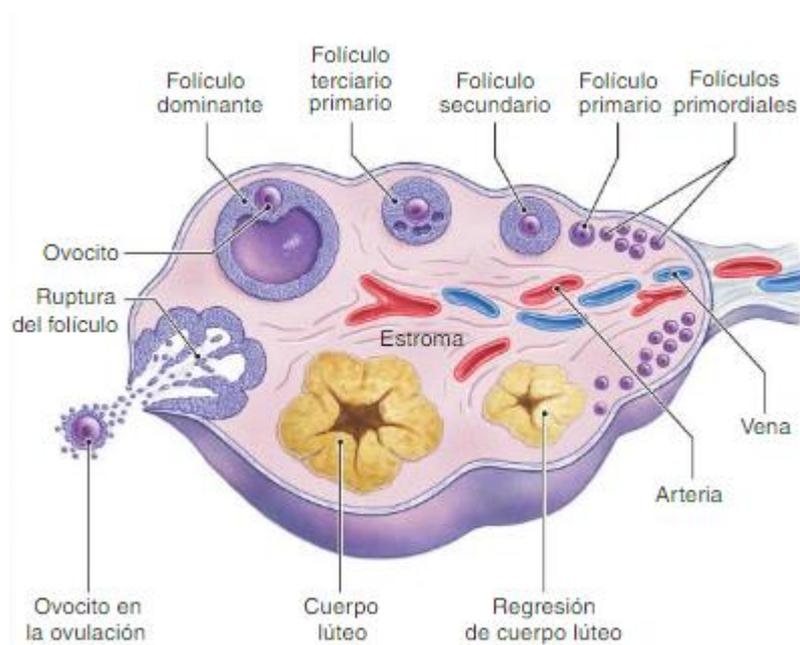


Figura 1: Desarrollo del folículo [6]

1.2. Regulación del eje Hipotalámico-pituitario-gonadal.

Como se ha descrito anteriormente, es necesaria la interacción entre las tres estructuras del eje, ya que las hormonas son secretadas según retroalimentación negativa y positiva [1].

El proceso se inicia en el hipotálamo donde se segrega de forma pulsátil la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) que mediante la activación de un receptor, provoca una señal que estimula a la hipófisis anterior para secretar la hormona folículo estimulante (FSH) y la hormona luteinizante (LH) y éstas actúan a nivel de los ovarios (Figura 2) [1] [7].

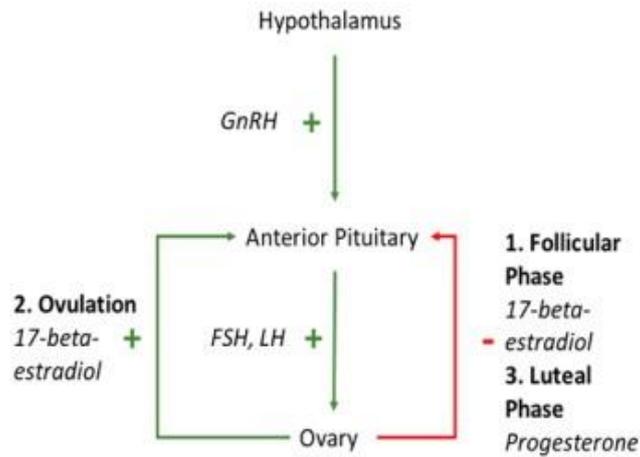


Figura 2: Sistema de retroalimentación de secreción hormonal [1]

La LH estimula a las células de la teca para producir progesterona y androstenediona y, posteriormente, la androstenediona difunde a las células de la granulosa que son estimuladas por la FSH para producir estradiol que, finalmente, irá a sangre (Figura 3).

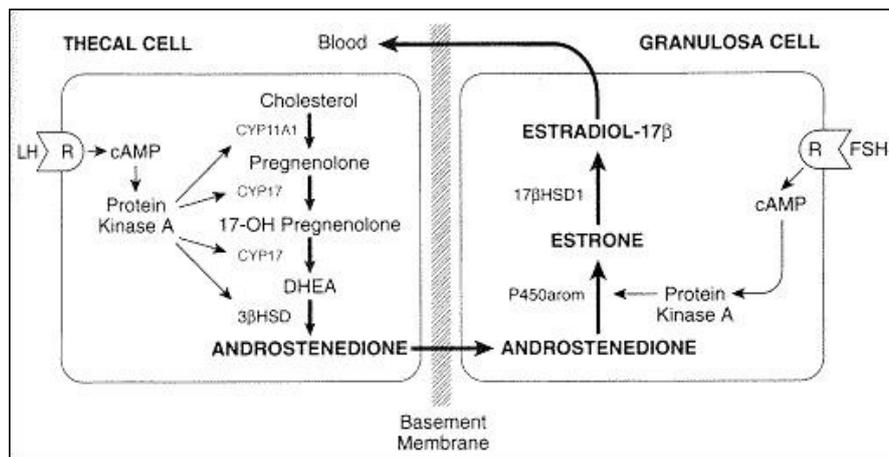


Figura 3: Células de la teca y células de la granulosa [2].

El aumento de progesterona y estradiol a lo largo de las fases del ciclo menstrual produce una retroalimentación negativa para reducir los niveles de FSH y LH (Figura 2) [1]. La principal retroalimentación para la producción de estrógeno y la progesterona proviene de la hipófisis anterior aunque también, en menor medida, del hipotálamo [7].

La estimulación de las gonadotropinas en el foliculo para producir las hormonas esteroideas, estrógeno y progesterona, es esencial para que se dé el ciclo menstrual. Una de sus múltiples funciones es estimular el revestimiento uterino para que crezca y se engrose [7]. Es por todo esto, que

si la comunicación entre una de las partes del eje EHG no se produce de manera correcta el ciclo se puede ver afectado.

1.3. Fases del ciclo menstrual

El ciclo menstrual se divide en tres etapas: la fase folicular, la ovulación y la fase lútea, que explicaremos a lo largo de los siguientes apartados.

1.3.1. Fase folicular

Durante la fase folicular o proliferativa se producirá la foliculogénesis, la producción de moco fértil y se darán las temperaturas corporales más bajas en la mujer, así como una predominancia de la FSH.

Esta fase comprende desde el primer día de la menstruación hasta la ovulación y tiene una duración de entre 7 y 21 días [8]. La variabilidad de la duración de esta fase es la que determina la variación de la duración del ciclo menstrual [1].

La foliculogénesis es la maduración del folículo ovárico, estructura que contiene el ovocito u óvulo inmaduro. Cada mujer nace con un número finito de folículos. Cuando estos se agotan, ocurre un fenómeno que se denomina “agotamiento de la reserva ovárica” y da lugar a la menopausia.

El desarrollo del folículo dominante se da en tres etapas. La primera es la de “*Reclutamiento*” que tiene lugar durante los días 1 a 4 del ciclo en la que se “escogen” de 6 a 8 folículos. Entre los días 5 y 7 tiene lugar la segunda etapa, la “*Selección*”. En esta etapa se seleccionará solo un folículo que será el que finalmente madurará mientras que el resto sufrirán un proceso de reabsorción o atresia. En el día 8 se ejercerá el “*Dominio*” del folículo, tercera y última etapa, en la que se promueve el crecimiento del folículo seleccionado convirtiéndose así en el folículo dominante [2] [8] .

Es importante tener en cuenta que la vida útil de cada folículo no es lo que dura la fase folicular sino que su proceso de maduración tiene una duración de unos 100 días por lo que, si los folículos no están sanos durante todo este proceso puede manifestarse un problema en la menstruación meses más tarde [7] [8].

En esta etapa, la glándula pituitaria produce predominantemente FSH, por lo que también hay una mayor actividad de las células granulosas. Esto se traduce en un aumento de la cantidad de estrógenos que se produce de forma paralela al crecimiento de los folículos, tal y como se puede ver en la figura 4 [2]. El estrógeno más importante es el 17-beta-estradiol producido por el folículo [1]. Sin embargo,

no es el único tipo de estrógeno presente. También se puede diferenciar la estrona, secretada por el tejido adiposo, así como metabolitos de estrógeno producidos por las bacterias intestinales.

A mayores niveles de estradiol más intenso puede ser el período [8]. Además, en presencia de estradiol, la FSH también estimula la formación de receptores de LH para la producción de pequeñas cantidades de progesterona [2].

Como se puede ver en la figura 4, la FSH se eleva durante la fase folicular temprana y posteriormente disminuye hasta la ovulación. Por otro lado, la LH se encuentra en niveles bajos en la fase folicular temprana y comienza a aumentar en la fase folicular media debido a la retroalimentación positiva de los estrógenos que se encuentran en aumento[2].

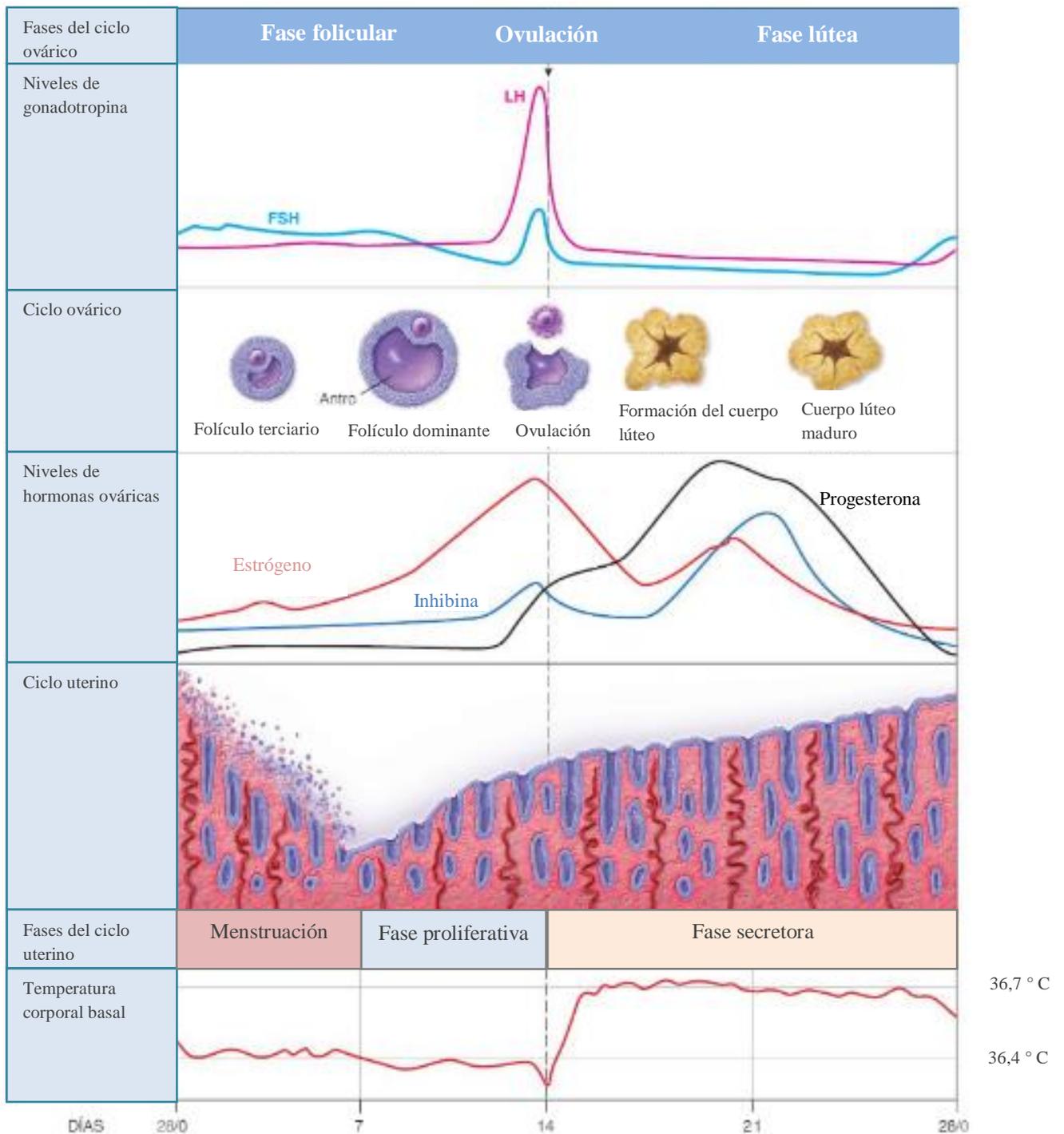


Figura 4: Cambios en la mujer a lo largo del ciclo menstrual [6]

A nivel fisiológico, los estrógenos provocan la proliferación de las células endometriales para que crezca la capa endometrial del útero y prepararse así para un posible embarazo o, en caso de que no lo haya, para la siguiente menstruación.

En la figura 4 se puede ver cómo el pico preovulatorio de estrógenos es acompañado por el aumento de las células endometriales. Después, tras la ovulación, bajan los niveles de estrógenos, coincidiendo

con una menor proliferación de las células endometriales que más adelante vuelven a subir para terminar de preparar el endometrio.

Durante la fase folicular también se genera un entorno favorecedor para los espermatozoides, por acción del estrógeno produciéndose lo que se denomina “moco fértil” que actúa como unos canales dentro del cuello uterino cuyo objetivo es ayudar al espermatozoides a viajar a través de la vagina y el aparato reproductor femenino hasta el óvulo para que se produzca la fecundación [8] [1].

En esta fase también se dan las temperaturas corporales más bajas en la mujer [2]. Su medición es un método utilizado durante el tratamiento de la amenorrea como indicador de una posible ovulación ya que, a lo largo del ciclo menstrual se han observado diferencias en la temperatura corporal (Figura 4). Estas modificaciones suelen ser de 0.3°C a 0.7°C más altas en la fase lútea en comparación con la fase folicular. El aumento se ha atribuido a un efecto termogénico de la progesterona. En cambio, en los ciclos anovulatorios, en los que no se experimenta un aumento de progesterona, este aumento de la temperatura no se produce [9].

Si bien es cierto que la temperatura puede verse afectada por factores tanto internos como externos y todavía son necesarios más estudios acerca de su utilidad, su medición es cada vez más utilizada y podría considerarse como un indicador en aquellos tratamientos cuyo objetivo es la recuperación de la ovulación y por tanto la producción normal de las hormonas [9].

1.3.1.1 Estrógenos

Como se ha mencionado en el apartado anterior los estrógenos son hormonas especialmente importantes en la fase folicular. Sin embargo, tienen otros muchos efectos a otros niveles del organismo.

Aunque su deficiencia ha sido ampliamente estudiada en mujeres menopaúsicas, no se ha profundizado tanto en la investigación de su déficit en mujeres jóvenes en edad reproductiva, a pesar de su importancia. Por ello, en este apartado se comentarán algunas de las importantes funciones que tienen los estrógenos y, por tanto, se pondrá de manifiesto su repercusión cuando se encuentran disminuidos.

En primer lugar, se ha visto que el estrés medioambiental en primates lleva a irregularidades menstruales y a hipoestrogenismo. Las primates que se estudiaron desarrollaron funciones anormales de la vasomoción y arteriosclerosis como consecuencia de la deficiencia de estrógeno mientras que aquellas con niveles de estrógenos normales y una adecuada función ovárica, tenían un menor riesgo de sufrir un evento cardiovascular. Por otro lado, se observó que la administración de anticonceptivos

orales (AO) para mantener los niveles de estrógeno durante un periodo de 2 años actuaba como un factor protector frente a la arteriosclerosis [10].

Por otro lado, según el Nurses Health Study, realizado con alrededor de 82.000 mujeres, cuanto más irregular es el ciclo menstrual en la mujer joven, mayor es el riesgo de padecer futuros eventos cardiovasculares, pudiendo llegar a incrementarse estos en un 50% [10]. Esto se debe, en parte, a que el estrógeno tiene un papel en el control de la inflamación y del estrés oxidativo.

Así mismo, el estrógeno tiene importantes funciones en el metabolismo de los huesos, ya que estimula la actividad de los osteoblastos y promueve la formación de factores de crecimiento como el IGF-1 (Factor de Crecimiento Insulínico tipo 1). Así se ha descrito que, en mujeres con deficiencia de estrógenos se favorece la apoptosis de los osteoblastos y se ve aumentada la actividad de los osteoclastos dando lugar a una mayor resorción del hueso mediante diversos mecanismos. Además, el hipostrogenismo también disminuye la absorción intestinal de minerales como el calcio, el cual tiene un papel clave en la salud del hueso [10].

Se ha estimado que la densidad mineral ósea (DMO) en una mujer joven con deficiencia de estrógeno durante solo 6 meses, es similar a la de una mujer con 51.2 años. En otro estudio en el que se evaluaron a mujeres con amenorrea hipotalámica (AH) y mujeres sanas de la misma edad, un 83 % presentaban osteopenia. Aquellas que presentaban osteopenia más severa habían tenido amenorrea durante un tiempo prolongado, aunque la principal pérdida de DMO se dio al principio de la amenorrea [10].

También se ha observado en mujeres con amenorrea niveles elevados de cortisol que, a su vez, se han asociado con desequilibrios en la absorción de vitamina D así como con desequilibrios en las hormonas paratiroidea y tiroidea, todas ellas importantes para mantener la DMO.

Por todo lo comentado anteriormente, la ausencia o deficiencia de estrógenos supone un mayor riesgo de sufrir osteoporosis u osteopenia en mujeres jóvenes y a lo largo de toda la vida [10].

El estrógeno, como es evidente, es imprescindible para un ciclo menstrual sano y, por tanto, para la fertilidad de la mujer. Sin embargo, su deficiencia puede pasar desapercibida entre las pacientes y tener consecuencias a largo plazo en su fertilidad. Si bien es cierto que es una consecuencia reversible de la AH, si se mantiene durante el tiempo y no se trata, puede dar lugar a cambios en la mucosa urogenital y en los músculos del útero. Algunos signos tempranos del hipostrogenismo son la disminución de la lubricación vaginal así como el aumento del pH que predisponen a la aparición de infecciones[10].

Por último y en relación con la amenorrea por estrés y por trastornos de la alimentación, el estrógeno también tiene un papel de gran relevancia. El estrógeno tiene influencia en muchas áreas del cerebro, entre las que se encuentran el hipotálamo, el cerebelo, la amígdala, el tronco encéfalo, etc. Es por ello que variaciones en la cantidad de estrógeno producido se reflejan en los niveles de neuropéptidos y neurotransmisores como son la serotonina y la dopamina que regulan el estado de ánimo, los cuales al verse modificados pueden favorecer la aparición de depresión [10].

1.3.2. Ovulación

La ovulación ocurre aproximadamente en el día 14 del ciclo y tras 10-12 horas del pico de LH (Figura 4) [2]. Debido a la maduración del folículo durante la fase proliferativa, los niveles de 17-beta-estradiol son altos, lo que proporciona retroalimentación positiva para la producción de FSH y LH. El aumento de FSH y LH favorece que el folículo maduro crezca, se rompa y se libere un ovocito que viajará a la trompa de Falopio. La liberación del óvulo es lo que se denomina “*ovulación*”. La LH también estimula la producción de progesterona. Los cambios en el cuello uterino que ocurrían durante la fase folicular (apartado 1.3.3) se siguen produciendo y aumentan aún más, dando lugar a una mucosa cervical más acuosa y menos agresiva para los espermatozoides.

También se produce una disminución de los niveles de 17-beta-estradiol antes del pico de LH, que se cree que puede deberse a la inhibición por parte de la progesterona [8] [2][1].

Por último, la progesterona estimula el aumento de FSH a mitad del ciclo y la LH sufre una caída postovulatoria que, aunque se desconoce el mecanismo, podría deberse al efecto de la retroalimentación positiva del estrógeno, a la retroalimentación negativa de la progesterona o a una regulación a la baja de los receptores de GnRH [2].

1.3.3. Fase lútea

La última fase del ciclo menstrual es la fase lútea o secretora, ocurre desde el día 14 hasta el día 28 del ciclo. En esta fase predomina la progesterona. El folículo ovárico vacío se convierte en una glándula secretora de progesterona que se denomina “*cuerpo lúteo*” [1] [8]. La duración de la fase lútea es generalmente de 10 a 16 días y viene determinada por la vida útil del cuerpo lúteo.

A nivel hormonal, después de la fase folicular la progesterona proporciona retroalimentación negativa a la hipófisis anterior para disminuir la producción de FSH y LH y, consecuentemente, de 17-beta-estradiol y progesterona [1].

Entre ocho y nueve días después de la ovulación se alcanza el pico de vascularización en el endometrio y en el cuerpo lúteo, coincidiendo aproximadamente con la supuesta implantación.

La función del cuerpo lúteo empieza a disminuir entre 9 y 11 días después de la ovulación y no se conoce exactamente el mecanismo de desaparición del cuerpo lúteo [2]. Las células de la granulosa que no se han liberado con el ovocito, continúan agrandándose y acumulan un pigmento amarillo denominado luteína. Estas células junto a las células teca-luteína se convierten en lo que se conoce como el cuerpo lúteo (Figura 1). La progesterona secretada por el cuerpo lúteo tiene como función principal preparar al endometrio para el posible óvulo fecundado. En esta fase, las células endometriales terminan de crecer, como se puede ver en la figura 4.

Esta construcción de vasos sanguíneos en el cuerpo lúteo, con tal rapidez y cantidad, solo se ha visto en fetos y tumores. No existe otro tejido en el cuerpo que se desarrolle desde cero y se vascularice tanto en tan poco tiempo [8].

Si se produce el embarazo, el cuerpo lúteo sobreviviría tres meses, hasta que la placenta se encargue de producir la progesterona [8]. En caso de que no se dé, el cuerpo lúteo tiene una vida de 10 a 16 días, que es lo que dura la fase lútea. La desaparición del cuerpo lúteo produce una bajada de las hormonas esteroideas. Así mismo, la ausencia de progesterona provoca la constricción de las arteriolas y disminución del flujo sanguíneo al endometrio que acaba provocando el desprendimiento del revestimiento uterino. Esto se denomina menstruación y corresponde del día 0 al 5 del siguiente ciclo. En esa menstruación se expulsan prostaglandinas, tejido endometrial y sangre principalmente arterial, solo el 25% es sangre venosa. Son normales pérdidas de sangre muy ligeras o de hasta 80 ml, estando el promedio en 30 ml. Pérdidas mayores a 80 ml de sangre no son normales y se puede deber a distintos factores como medicación, el grosor del endometrio, trastornos sanguíneos o de la coagulación, etc. [2][8][1].

Cuando todavía se está produciendo la menstruación, los dos días posteriores a su inicio, el estrógeno que es producido por los nuevos folículos en crecimiento empiezan a estimular ya la regeneración del epitelio endometrial superficial, dando lugar a una vasoconstricción en los vasos endometriales desnudos [2].

1.3.3.1. Progesterona

Como se ha mencionado antes, la progesterona es la hormona que predomina en la última fase del ciclo menstrual o fase lútea. Al igual que ocurría con el estrógeno, tiene más funciones en el organismo a parte de la que lleva a cabo a nivel del ovario.

Por un lado, durante la menopausia se producen reducciones de los niveles tanto de estrógenos como de progesterona. El aumento del riesgo de enfermedades como el Alzheimer parece atribuirse a esta disminución de la progesterona. De hecho, se ha demostrado, tanto en modelos animales como humanos que la progesterona tiene efectos neuroprotectores [11]. Esta protección de la progesterona frente a enfermedades neurodegenerativas parece tener relación, entre otros aspectos, a que disminuye significativamente el estrés oxidativo de determinadas rutas.

Por otro lado, la progesterona y sus metabolitos actúan como moduladores fisiológicos y agentes protectores del sistema nervioso [12]. También tiene funciones a nivel de la región promotora de genes diana por lo que podría regular la transcripción. Y, así mismo, parece tener un efecto protector en las enfermedades cardiovasculares por su capacidad de reducir la peroxidación lipídica [11].

Por otro lado, esta hormona parece tener efectos antagonistas al de los estrógenos, inhibiendo la capacidad de estos de aumentar los niveles séricos de 1,25 dihidroxivitamina D y por tanto, impidiendo que tenga el efecto beneficioso sobre los huesos [11].

Esta es una de las razones, entre otras, por las que se consideran terapias combinadas de estrógenos y progestinas, en vez de solo progestinas [11].

1.4. Ciclos anovulatorios.

En algunos casos se puede dar lo que se denomina “ciclos anovulatorios”, es decir ciclos en los que no ocurre la ovulación pero sí hay una “menstruación”. En estas situaciones no hay cuerpo lúteo y, por tanto, tampoco progesterona. Sin embargo, los folículos producen estrógeno, el cual producirá el moco fértil y el desarrollo del endometrio que crecerá lo suficiente para desprenderse y expulsarse como si fuese un ciclo normal [1].

Aunque aparentemente estos ciclos pueden confundirse con ciclos naturales, no lo son, ya que no atraviesan las fases de ovulación y de fase lútea. Son fases foliculares continuas y largas entremezcladas con un sangrado [8].

Estos ciclos anovulatorios se pueden dar de forma natural durante los primeros 12 – 18 meses tras la menarquia debido a la inmadurez del eje EHG y antes del inicio de la menopausia, aunque también en el Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP) que comentaremos más adelante [1], [13], y en los tratamientos con los métodos anticonceptivos hormonales, ya que permiten la producción de estrógenos pero impiden que ocurra la ovulación [8].

1.5. Importancia de un ciclo menstrual sano.

Una mujer sana experimenta un promedio de 450 menstruaciones a lo largo de su vida y, como se ha pretendido expresar a lo largo de este Trabajo de Fin de Grado, es muy importante la presencia del ciclo menstrual en las mujeres jóvenes ya que las deficiencias de estrógeno pueden provocar riesgos prematuros de osteoporosis y de sufrir eventos cardiovasculares además de afectar la fertilidad, entre otras consecuencias. La AH también está relacionada con alteraciones metabólicas por su relación con una menor producción de insulina o menor IGF-1, entre otros factores.

Tal y como afirmó el Colegio de Obstetras y Ginecólogos de Estados Unidos en 2015 “la identificación de patrones menstruales anormales en la adolescencia puede mejorar el diagnóstico precoz de posibles problemas de salud en la edad adulta” [3].

Por todo ello, es necesario que el personal sanitario sea consciente de su importancia y de los tratamientos y abordajes más apropiados para cada paciente con el objetivo de conseguir la vuelta de la menstruación.

En los siguientes apartados el trabajo se centrará en definir los distintos tipos de amenorrea más frecuentes y en los que el papel del equipo multidisciplinar, incluido el Dietista-Nutricionista, es esencial.

1.6. Amenorrea

1.6.1 Definición

La amenorrea se define como la ausencia de menstruación transitoria, intermitente o permanente como consecuencia de una disfunción que se puede dar a varios niveles. No es considerada una patología en sí misma, sino la manifestación y síntoma de un trastorno subyacente.

1.6.2 Clasificación

Existen numerosas clasificaciones de la amenorrea, según su origen, el momento en que ocurre, el estado hormonal o en función de la clínica.

La clasificación más general se realiza según el momento en que se da la amenorrea. Podemos diferenciar:

- Amenorrea primaria: se define como la ausencia de menarquia (primera menstruación) a los 16 años en presencia de las características sexuales secundarias, o cuando la menarquia no se ha producido a los 14 años en ausencia de características sexuales secundarias [13]. Si la primera menstruación no se ha dado a los 15 años o tres años tras el desarrollo de la mama es necesario la evaluación de la paciente [3] [11]. La amenorrea primaria suele ser resultado de una anomalía genética o anatómica. Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) la incidencia de la amenorrea primaria en 2013 era de un 0,1 – 0,3 %. De estas, un 60% de los casos eran debidos a anomalías genéticas que afectan al desarrollo de los genitales y el 40% restante de los casos se debía a trastornos endocrinológicos [15].
- Amenorrea secundaria. En este tipo de amenorrea hay controversia respecto al tiempo que debe permanecer ausente la menstruación para ser considerada amenorrea secundaria. Algunos autores estiman 6 meses en mujeres que tenían el periodo irregular y de 3 meses en aquellas que era regular. Su incidencia es del 0,7 %. [10] [11] [13].

La siguiente figura (Figura 5) recoge otra clasificación de amenorrea según su origen o causa. Tal y como puede observarse, hay muchos factores y enfermedades que pueden dar lugar a la amenorrea. La complejidad de su aparición puede estar influenciada por problemas fisiológicos, endocrinos e incluso psicológicos.

CAUSAS DE LA AMENORREA		
<p>1. Anomalías del tracto de salida</p> <p>Adquiridos</p> <ul style="list-style-type: none"> Estenosis cervical Adhesiones intrauterinas <p>Congénitas</p> <ul style="list-style-type: none"> Deficiencia de 5α-reductasa Síndrome de insensibilidad a los andrógenos Himen imperforado Agenesia mulleriana Tabique vaginal transverso 	<p>3. Trastornos hipotalámicos o pituitarios</p> <p>Enfermedad autoinmune</p> <p>Radiación cerebral</p> <p>Retraso constitucional de la pubertad</p> <p>Síndrome de la silla turca</p> <p>Funcional (déficit energético global o estrés)</p> <ul style="list-style-type: none"> Desorden alimentario Estrés Ejercicio vigoroso <p>Pérdida de peso</p>	<p>4. Otros trastornos de las glándulas endocrinas</p> <p>Insuficiencia adrenal</p> <p>Tumor secretor de andrógenos</p> <p>Síndrome de Cushing</p> <p>Diabetes Mellitus sin controlar</p> <p>Hiperplasia suprarrenal congénita de aparición tardía</p> <p>Síndrome de Ovarios Poliquísticos</p> <p>Enfermedad tiroidea</p>
<p>2. Insuficiencia ovárica primaria</p> <p>Adquirida</p> <ul style="list-style-type: none"> Autoinmune Quimioterapia o radiación <p>Congénito</p> <ul style="list-style-type: none"> Disgenesia gonadal (diferente al Síndrome de Turner) Síndrome de Turner o variantes 	<p>Deficiencia de gonadotropinas (ej. Síndrome de Kallmann)</p> <p>Hiperprolactinemia</p> <ul style="list-style-type: none"> Adenoma (prolactinoma) Enfermedad renal crónica Medicación o drogas ilícitas Fisiológica (embarazo, estrés, ejercicio) <p>Infarto (Síndrome de Sheehan)</p> <p>Enfermedad infiltrativa (ej. Sarcoidosis)</p> <p>Infecciones (ej. Meningitis)</p> <p>Medicación o drogas ilícitas (ej. Cocaína)</p> <p>Traumatismo o cirugía</p> <p>Tumor</p>	<p>5. Amenorrea atribuida a enfermedades crónicas</p> <p>Enfermedad celíaca</p> <p>Enfermedad inflamatoria intestinal</p> <p>Otras enfermedades crónicas</p>
		<p>6. Fisiológico o inducido</p> <p>Amamantamiento</p> <p>Métodos anticonceptivos</p> <p>Andrógenos exógenos</p> <p>Menopausia</p> <p>Embarazo</p>

Figura 5: Clasificación de la amenorrea según sus causas y origen [14].

En este Trabajo de Fin de Grado nos centraremos en las amenorreas más frecuentes, en especial la AH, que es la forma más común de amenorrea primaria y secundaria entre las mujeres jóvenes y en el síndrome de ovarios poliquísticos como otra de las causas más comunes de amenorreas secundarias

que no sea por un embarazo [17]. Es por ello que analizaremos estas y, dentro de las causadas por trastornos hipotalámicos, nos centraremos en las causadas por estrés, ejercicio vigoroso, la pérdida de peso y los desórdenes alimentarios.

1.6.3. Diagnóstico

Respecto al diagnóstico de la amenorrea, el primer paso que se debe llevar a cabo es realizar una historia clínica y un examen físico. Posteriormente se deberán descartar las causas naturales que podrían dar lugar a una amenorrea como son el embarazo, la lactancia y la menopausia. Seguidamente se deberán realizar pruebas a la paciente en la que se examinen los niveles séricos de LH, FSH, TSH y prolactina [14].

En casos de niveles bajos o normales de FSH y LH con sospecha o evidencia de desórdenes alimentarios, deporte excesivo o aporte nutricional deficiente deberá valorarse la presencia de amenorrea hipotalámica (AH) en la paciente [4] [11].

De la misma forma, niveles bajos o normales de FSH y LH con andrógenos altos deben hacer sospechar de la presencia de SOP.

En la siguiente figura se muestra cómo debería ser el proceso diagnóstico de la amenorrea secundaria (Figura 6).

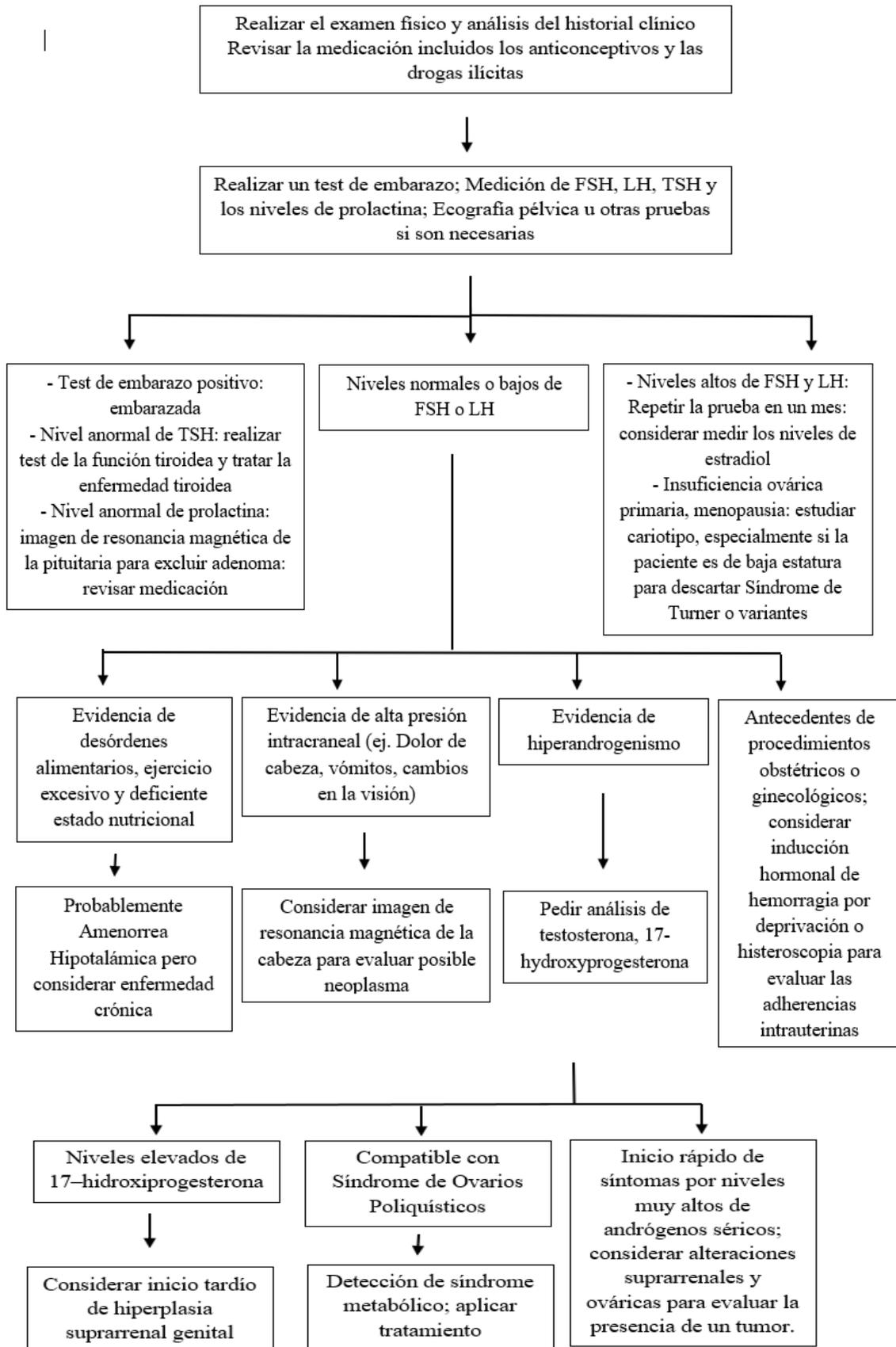


Figura 6: Proceso diagnóstico de la amenorrea secundaria [14].

1.7. Amenorrea hipotalámica

La amenorrea hipotalámica es un desorden crónico de anovulación que se da porque el eje EHG no funciona correctamente [14]. No es una consecuencia de anomalías estructurales o enfermedades orgánicas, sino una respuesta fisiológica del organismo para redistribuir los recursos y usarlos para la supervivencia en vez de para la reproducción [4], [16].

Según la Sociedad Americana de Medicina Reproductiva, el 20 – 35 % de las amenorreas secundarias y el 3% de las primarias son debidas a la amenorrea hipotalámica [10], [16], [18]. Además, según varios autores la AH corresponde al 15 -48 % de todos los trastornos menstruales y dentro de grupos de riesgo donde encontramos chicas que practican deporte o pacientes con trastornos de la conducta alimentaria (TCA), puede alcanzar una prevalencia de hasta el 100% [4]. Los TCA más frecuentemente relacionados con la AH se caracterizan por una conducta alterada frente a la ingesta alimentaria, ya sea por restricción y reducción de la ingesta (anorexia nerviosa, AN) o por atracones y posteriores purgas como el vómito autoprovocado, el ejercicio excesivo, el ayuno, el uso de laxantes, diuréticos u otros medicamentos (bulimia nerviosa).

Las causas de AH se pueden clasificar en tres grupos: (i) debido a estrés, (ii) como consecuencia de la pérdida de peso o bajo peso y (iii) por la práctica deportiva. Sin embargo, en la mayoría de las pacientes suelen darse de 2 a 3 de los factores comentados [4], [14].

Anteriormente, se hacía referencia a la AH como el “Síndrome de hipotálamo juvenil”, sin embargo actualmente sabemos que se puede dar en cualquier etapa fértil de la mujer. Por ello, es un error considerar el ciclo menstrual como un indicador de salud solo durante la adolescencia. Debe ser analizado como un marcador biológico de un correcto desarrollo sexual, del funcionamiento psicoemocional y del estado de salud general también en mujeres que ya han transcurrido por la pubertad y adolescencia y que se encuentran en la edad reproductiva [4].

En cuanto a la fisiopatología, esta amenorrea se caracteriza por la pérdida o alteración en la secreción pulsátil de GnRH [13], [16], [18].

Sin embargo, esa alteración no dará consecuentemente en todos los casos LH baja, ya que se puede encontrar ausente, disminuida, normal o incluso aumentada. También se pueden encontrar niveles bajos-normales de FSH. No obstante, en todas las pacientes se observará un hipoestrogenismo [14], [16], [18].

Respecto al diagnóstico, será más complejo en pacientes en la edad puberal ya que, como se ha mencionado anteriormente, el eje EHG todavía es inmaduro por lo que las irregularidades menstruales pueden ser fisiológicas aunque también, una manifestación temprana de alguna condición patológica [4]. Tras 1-2 años de la menarquia, el ciclo debería ser regular en chicas sanas con pesos adecuados, presentándose cada 28 – 35 días.

Padecer AH durante un tiempo prolongado tiene numerosos efectos negativos, en parte por el hipostrogenismo que sufren las pacientes.

En aquellas pacientes cuya causa de la AH es el estrés, se han visto aumentos de la secreción de adrenocorticotropina y de cortisol.

Las alteraciones en el eje EHG también provocan niveles bajos - normales de tirotrópina, elevados de triyodotironina inversa y bajos de triyodotironina. También se han observado en estas pacientes niveles elevados de hormona del crecimiento en suero durante la noche, así como niveles más bajos de prolactina e insulina sérica y mayor sensibilidad a la insulina.

La alteración hormonal que se produce provoca alteraciones metabólicas como un balance energético negativo. Así mismo, estas pacientes sufren disminuciones de la masa ósea lo que les confiere un mayor riesgo de fractura, osteopenia y osteoporosis [14], [16]. También pueden presentar cambios en el perfil lipídico y anomalías endoteliales con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares. Además, presentan más tendencia a la depresión y a problemas sexuales [16] así como a niveles más bajos de leptina, andrógenos y factor de crecimiento de la insulina dando lugar a alteraciones metabólicas [16], [17].

Por otro lado, según el momento de aparición de la AH podrá afectar de una manera u otra a la paciente. Si se presentó durante la pubertad las pacientes sufren de menarquia tardía, pubertad discrónica y caracteres sexuales secundarios y terciarios subdesarrollados. En mujeres adultas la AH puede llevar al adelgazamiento, sequedad e inflamación de las paredes vaginales así como a la atrofia de la musculatura uterina [16].

Esta patología es similar a la “triada de atleta femenina” ya que ambas se caracterizan por la disminución en la DMO, insuficiente ingesta energética así como alteraciones en la menstruación [14].

Se considera necesario la evaluación de la DMO tras 6 meses de amenorrea, déficit nutricional severo o historial de estrés [14].

1.7.1. Amenorrea asociada a estrés

La respuesta principal del organismo al estrés es la activación del eje simpático – adrenal – medular (SAM) y posteriormente del sistema Hipotalámico – pituitario – Adrenal (HPA) o también llamado sistema CRH – ACTH – Cortisol, siendo la CRH la Hormona Liberadora de Corticotropina y la ACTH la Hormona Adrenocorticotropa. Ambos sistemas están coordinados por el hipotálamo que los activará o no según la presencia o ausencia de estresores endógenos y exógenos [4].

Explicando de manera breve el mecanismo; el eje SAM es responsable de las respuestas rápidas a los agentes estresores. Ante una situación de estrés, la médula de la glándula suprarrenal es estimulada y las células enterocromafines secretan la adrenalina y noradrenalina directamente a sangre. Estas hormonas producirán en el organismo determinados efectos como el aumento de la frecuencia cardíaca, del volumen sistólico, de la frecuencia respiratoria, de la dilatación bronquial y pupilar, etc. También se produce el envío de sangre prioritario a los músculos, corazón y cerebro interrumpiendo los procesos digestivos y renales [4]. La liberación de estas hormonas además estimulará el eje CRH-ACTH produciendo una liberación de cortisol desde la corteza de la glándula suprarrenal a sangre.

El sistema HPA es activado minutos u horas después, pero se mantendrá activado en casos de estrés crónico. La activación de este sistema provoca aumentos de la glucemia y, el cortisol que se secreta estimula la lipólisis, la degradación de proteínas y suprime el sistema inmunológico para ahorrar energía. El estrés también produce una mayor secreción de péptidos opioides endógenos que tienen efectos similares a los opioides exógenos creando estados de analgesia (desaparición de cualquier sensación de dolor) y euforia [4]. Se ha visto que mujeres con AH tienen niveles elevados de cortisol [17].

En mujeres en edad fértil aún no está claro del todo el mecanismo por el que los factores psicógenos podrían dar lugar a un deterioro funcional del hipotálamo. Sin embargo, parece que la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la betaendorfina podrían tener un papel muy importante. Por un lado, la activación del eje HPA y el posterior aumento de CRH y ACTH estimulan la secreción de betaendorfinas y producen la inhibición de la liberación pulsátil de GnRH [4], [16].

La betaendorfina es una hormona y neurotransmisor producido en el sistema nervioso central que actúa principalmente bloqueando la sensación de dolor, pero que también se ha visto que afecta directamente a la función de los folículos ováricos y del cuerpo lúteo [4].

Por otro lado, la acumulación de betaendorfina también provoca la alteración de la liberación de GnRH y aumentos de la secreción de prolactina [10]. Como resultado, se producen alteraciones en la

secreción de LH, en la proliferación de las células de la granulosa y consecuentemente menores secreciones de estradiol [4].

Prolongaciones de intervalos entre pulsos consecutivos de GnRH de 60 – 120 a más de 180 minutos, provocan reducciones significativas de las concentraciones de LH y FSH. Como consecuencia, los folículos no son estimulados lo suficiente para crecer, madurar, reclutarse y ovular. Así mismo, cantidades insuficientes de estradiol provocarán retrasos en la proliferación endometrial. Este proceso no ocurre de un día para otro sino que es gradual [4].

En definitiva, si se padece de estrés durante un tiempo prolongado se puede ver afectado el complejo eje EHG y, consecuentemente, provocar alteraciones en el ciclo menstrual dando lugar a oligomenorrea, retrasos menstruales, ciclos anovulatorios o AH [4]. Sin embargo, también puede darse el caso contrario, mujeres con AH con mayor predisposición a padecer depresión, ansiedad y dificultad para lidiar con el estrés diario [10], junto con actitudes más perfeccionistas.

1.7.2. Amenorrea asociada a bajada de peso o infra peso.

La amenorrea debida a grandes bajadas de peso o en infrapeso se suele dar en chicas adolescentes y mujeres jóvenes con trastornos de la conducta alimentaria o que realizan mucho deporte.

El peso no tiene por qué ser un factor determinante siempre ya que la amenorrea se puede dar tanto en pacientes con bajo peso como en pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) dentro de la normalidad [4]. No obstante, una pérdida de grasa de más del 50 % o una pérdida por debajo del 10 al 15 % respecto al peso ideal puede dar lugar a la amenorrea.

Aunque no está claro, parece ser necesario un porcentaje de masa grasa mínimo para que se dé lugar la menstruación. Según la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia apuntan a un porcentaje del 22% de tejido adiposo a partir de los 16 años para que tenga lugar la menstruación [13].

Además, se ha visto que la leptina, hormona del apetito, modula indirectamente la secreción de GnRH, y que el nivel de esta hormona es proporcional al tejido adiposo por lo que, tener un porcentaje de grasa adecuado podría ser clave para una adecuada regulación de la ingesta y por tanto también para tener una menstruación normal [4], [10].

1.7.3. Amenorrea en atletas.

La AH es frecuente entre el 3% y el 66% de las mujeres que realizan deporte [19]. En deportistas de élite, la ausencia de menstruación es proporcional a la intensidad y a la duración del entrenamiento [13], siendo más frecuente en mujeres que practican deportes que requieren poca masa corporal e intensos entrenamientos, como por ejemplo en corredoras de larga distancia, gimnastas, nadadoras, bailarinas de ballet, etc. [4]

Se denomina “Tríada de la atleta femenina” para describir la AH con tres afecciones relacionadas: la amenorrea, la osteoporosis o baja DMO y los trastornos alimenticios o baja disponibilidad energética [10], [17]. Las consecuencias a largo plazo de la Tríada de la atleta femenina pueden alcanzar efectos a nivel cardiovascular, endocrino, reproductivo, esquelético, gastrointestinal, renal y central, así como un menor rendimiento deportivo [20].

La menarquia retardada, la falta de desarrollo sexual, seguido de oligomenorrea son signos iniciales de la AH [4].

El tratamiento habitual, en los casos en los que la disminución de la intensidad del entrenamiento no es posible, suelen ser los estroprogestágenos en las pacientes sexualmente inactivas y los anticonceptivos en aquellas sexualmente activas [4].

1.7.4. Amenorrea asociada a trastornos de la conducta alimentaria (TCA).

Como se comentaba anteriormente, los TCA pueden ser un factor de riesgo para sufrir AH.

Las pacientes con AN pueden perder hasta un 25 % de su peso corporal debido a la disminución de la ingesta calórica. En las pacientes con bulimia se alternan episodios de atracones con restricciones dietéticas. Ambas enfermedades se dan principalmente en mujeres adolescentes y su incidencia es de 1 caso por cada 100.000 personas. En el caso de la anorexia, la muerte repentina se puede dar hasta en un 9% de los casos por desórdenes en la contractibilidad derivados de una disminución de la masa miocárdica así como del desequilibrio electrolítico. Sin embargo, las muertes por suicidio pueden llegar a ser un riesgo mucho mayor [4].

Fisiológicamente, las pacientes con anorexia y bulimia se caracterizan por una hiperactivación del eje EHG, una concentración aumentada del cortisol durante el día, de CRH y de betaendorfinas [4].

Algunas de las complicaciones de la AN son la osteoporosis, el hipoeestrogenismo, así como otras muchas consecuencias derivadas de la desnutrición [4].

Como ocurría con la AH por estrés estas chicas suelen tener una actitud mucho más perfeccionista, y una mayor preocupación por su físico, lo que repercute directamente en su relación con la comida y también sufren mayores rangos de inseguridad y una falta de control sobre sus vidas [10], [17].

El tratamiento de los TCA es complejo. Estas pacientes deben ser tratadas por un psicólogo o psiquiatra, ya sea mediante terapia individual o de grupo. En cuanto a la terapia hormonal, suele ser difícil de aplicar en las pacientes graves, ya que lo rechazan por miedo a engordar. Una vez que la paciente ha mejorado y llegado a un IMC mínimo para la menstruación ($18 - 19 \text{ kg/m}^2$) la terapia hormonal de elección suele ser los estroprogestágenos [4].

1.8. Amenorrea por Síndrome de Ovarios Poliquísticos (SOP).

El síndrome de ovarios poliquísticos o SOP es un desorden endocrino multifactorial que cursa con disfunción ovulatoria, andrógenos altos y ovarios poliquísticos [14].

El SOP es relativamente frecuente en las adolescentes, con una prevalencia de entre el 8 y el 25 % según los criterios diagnósticos [13] aunque se puede manifestar en cualquier etapa de la vida [21].

Explicando brevemente la fisiopatología de este síndrome, el desarrollo anormal de los folículos en cualquiera de sus etapas da lugar a la acumulación de pequeños folículos alrededor del ovario creándose así la morfología poliquística [21]. Este desarrollo anormal se debe al hiperandrogenismo, que es el principal mecanismo fisiológico y patológico del SOP. El exceso de andrógenos promueve también la deposición de tejido adiposo abdominal al promover la resistencia a la insulina y su hiperinsulinemia compensatoria. A su vez, estos dos factores acaban promoviendo la secreción de andrógenos por parte de los ovarios y la glándula suprarrenal.

El SOP también está asociado con la obesidad, inflamación, mayor riesgo de abortos, infertilidad, síndrome metabólico, ansiedad y depresión [21], [22]. En aquellas pacientes obesas con SOP se ha visto una retroalimentación muy poco beneficiosa en comparación con aquellas que tienen SOP pero no presentan obesidad, ya que la inflamación provoca un aumento de la adipogénesis y disminución de la lipólisis y, además, presentan los factores anteriormente comentados como la resistencia a la insulina, más agravados [21]. Es importante tener todos estos aspectos en cuenta a la hora de plantear un tratamiento, ya que forman parte de la fisiopatología del SOP.

Además, como ocurría con la amenorrea hipotalámica, el diagnóstico de SOP también es complejo porque las irregularidades menstruales y el acné (signo de exceso androgénico), son comunes en las adolescentes y pueden no ser patológicas [13]. Otras manifestaciones pueden ser la amenorrea y el hirsutismo o crecimiento excesivo de vello.

Para realizar el diagnóstico se utilizan los criterios de Rotterdam que incluyen los tres factores claves comentados anteriormente: oligomenorrea, hiperandrogenismo y ovario poliquístico. La ecografía no puede utilizarse como diagnóstico concluyente, ya que la morfología poliquística de los ovarios puede ser fisiológica [13], [14], [21].

El SOP es, por tanto, una enfermedad compleja que requiere de un gran abordaje para su tratamiento. En este Trabajo de Fin de Grado intentaremos revisar brevemente la literatura científica al respecto.

2. HIPÓTESIS

La amenorrea es la ausencia de menstruación que, a menudo, se define como la privación de uno o más períodos menstruales. Su falta en la edad fértil de la mujer, cuando se excluyen períodos fisiológicos como el embarazo o la lactancia, puede ser indicador de un problema en el organismo.

Dos de los trastornos más frecuentes que causan la amenorrea son la AH y el SOP. La AH es el trastorno más habitual y, el estrés psicológico y/o físico, el bajo peso, el estrés y los TCA suelen ser las causas más frecuentes. Durante las últimas décadas, cada vez más mujeres realizan deporte, tanto de manera recreacional como competitiva y los programas de entrenamiento, en muchos casos, han aumentado su exigencia. Así mismo, el auge de las redes sociales y una idealización de los estándares de belleza han influido en que muchas adolescentes y mujeres jóvenes cambien sus hábitos alimenticios, vean afectada su salud mental y, en algunos casos, aparezcan diversos TCA. Por otro lado, el otro trastorno menstrual más relevante a estudiar es el SOP debido a su alta prevalencia y su estrecha relación con los hábitos de vida.

El tratamiento más frecuente para la ausencia de menstruación son los AO, a pesar de los efectos secundarios que producen. Sin embargo, cada vez hay más estudios que proponen que el tratamiento inicial debe centrarse en los hábitos de vida.

Por ello, en este trabajo intentaremos recopilar aquellos que valoran ambos tratamientos para intentar llegar a conclusiones acerca de la efectividad de ambos.

3. OBJETIVOS

Para el abordaje de la hipótesis, el objetivo general de este Trabajo Fin de Grado es estudiar y analizar cuáles son las recomendaciones nutricionales y de hábitos de vida en el tratamiento de la amenorrea y, valorar si estas podrían ser consideradas como primera línea de tratamiento.

Como objetivos secundarios planteamos:

- Recopilar información acerca de los distintos tipos de amenorrea y diferenciar la etiología en cada una de ellas.
- Conocer el procedimiento diagnóstico, así como los tratamientos habituales en las amenorreas secundarias
- Recabar la información actual acerca de las recomendaciones nutricionales y de hábitos de vida para el tratamiento y la prevención de la amenorrea secundaria.
- Analizar si estas recomendaciones nutricionales y de hábitos de vida podrían ser el tratamiento principal.

4. METODOLOGÍA

Esta revisión bibliográfica ha sido realizada de acuerdo con las guías del método PRISMA. Para ello, la búsqueda de artículos científicos se llevó a cabo en el gestor bibliográfico “PubMed” con una búsqueda inicial el 2 de abril de 2021 que se fue actualizando hasta julio de 2021 por si surgían nuevas investigaciones de utilidad para el presente trabajo.

En cuanto a las palabras clave, se utilizaron “amenorrhea”, “amenorrhea treatment” y “amenorrhea nutrition” para las que, una primera búsqueda inicial en PubMed, se obtuvieron un total de 17.957 artículos. Se combinaron los descriptores con el operador lógico “OR” quedando de la siguiente forma; ((amenorrhea) OR (amenorrhea treatment)) OR (amenorrhea nutrition) y se aplicaron los siguientes criterios de exclusión “Free full text” y “Full text”. Para una mayor evidencia solo se utilizaron aquellos artículos que eran Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Reviews y Systematic Reviews y se consideraron solo los artículos escritos en inglés o español. Además, debían ser posteriores al año 2014 incluido. No obstante, en algunos casos, se utilizaron estudios anteriores a este rango por contener datos de especial relevancia para la investigación. Tras la aplicación de todos estos filtros se obtuvieron un total de 253 resultados, de los cuales, 151 se descartaron tras leer el título por tener poco que ver con el tema en cuestión. Tras la lectura del abstract y/o del artículo en profundidad, se excluyeron aquellos que eran inespecíficos en los resultados, a los que no se pudo acceder al texto completo, los que resultaban poco relevantes, daban pocos datos nutricionales o eran inespecíficos a la hora de llevar a cabo el estudio.

Posteriormente se llevaron a cabo búsquedas adicionales para encontrar artículos que se centrasen más en el aspecto nutricional debido a la escasez de datos en estos. Algunas de las búsquedas realizadas fueron “(stress) AND (amenorrhea)”, “(cognitive behaviour therapy) AND (amenorrhea)” “(female athlete triad) AND (treatment)”, “(disordered eating) AND (amenorrhea)”, “(weight) AND (amenorrhea)”, “(anorexia nervosa) AND (amenorrhea)”, “(anorexia nervosa) AND (nutritional treatment)”, “(PCOS) AND (nutritional treatment)”, y, por último, se realizaron varias búsquedas indirectas a través de la bibliografía de los artículos previamente consultados.

En total nos quedamos con 41 artículos entre la búsqueda directa, la inversa a través de la bibliografía y la realizada posteriormente para buscar artículos más específicos (figura 7).

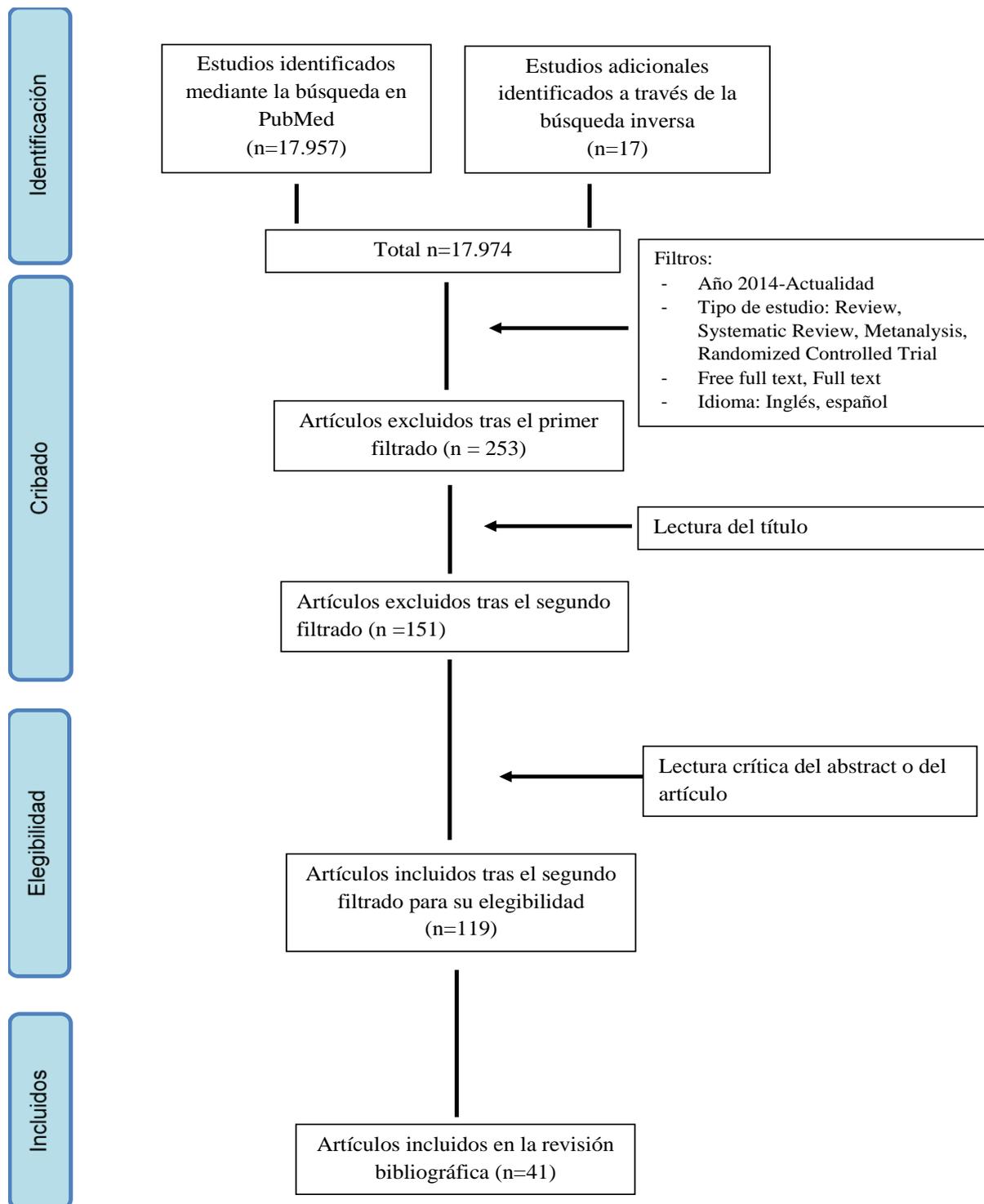


Figura 7: Diagrama Prisma

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este apartado evaluaremos mediante el análisis de distintos estudios científicos, la efectividad y utilidad de cada uno de los tratamientos utilizados en casos de amenorrea, diferenciando especialmente entre aquellos que se centran en modificar el estilo de vida y aquellos que son farmacológicos (Tabla1).

5.1. Tratamiento orientado a la modificación del estilo de vida

5.1.1 Tratamiento orientado a la gestión del estrés

Respecto a las modificaciones del estilo de vida varios estudios se centran en la gestión del estrés.

Un pequeño ensayo controlado aleatorizado (2003) de 16 mujeres con AH asociada a estrés, estudió el efecto de la terapia cognitiva en la recuperación de la actividad ovárica. Si las pacientes tenían AH debida a otros factores como ejercicio excesivo, TCA o trastornos psiquiátricos, se excluyeron del estudio. De las 16 mujeres que cumplían con los requisitos, se dividieron aleatoriamente en dos grupos, un grupo recibió terapia cognitiva (n=8) y el otro fue el grupo control (n=8). El seguimiento fue de 20 semanas. La terapia cognitiva, de 16 sesiones de duración, se dividió en tres etapas. En la *etapa 1* (sesiones 1- 6) se analizaron los patrones alimentarios de las pacientes con un Dietista – Nutricionista (DN), se desarrolló un plan de alimentación saludable y se les proporcionó información sobre ejercicio físico. Así mismo, se trabajó en la aceptación de la imagen corporal y del peso. En la *etapa 2* (sesiones 7 – 12) se siguieron trabajando actitudes que pudiesen favorecer la adquisición de una alimentación y peso saludable. Además, se utilizaron técnicas para la resolución de problemas orientadas a mejorar la habilidad de las pacientes para afrontar situaciones estresantes. También recibieron información de cómo el estrés puede afectar al sistema reproductivo. En la última etapa, la *etapa 3* (sesiones 13 – 16), las pacientes recapitularon y estructuraron todo el contenido de las sesiones anteriores y se puso especial énfasis en trabajar la capacidad para resolver problemas y desarrollar actitudes que eviten la recaída de actitudes poco adaptativas o beneficiosas. Tras la finalización, se contactó con las pacientes cada mes (≤ 12 meses) mediante entrevista telefónica para monitorizar los patrones de sangrado [23].

Para la recogida de datos, se realizaron análisis de sangre semanales, empezando 6 semanas después de la finalización del tratamiento. Se consideró una *recuperación de la actividad ovárica total* con valores de estradiol (E2) > 100 pg/mL y Progesterona (P) > 5 ng/mL, *recuperación parcial* si E2 > 60 pg/mL y P < 5 ng/mL y *ninguna recuperación* de la actividad si E2 < 60 pg/mL y P < 5 ng/mL.

En cuanto a los resultados del estudio, no se observaron diferencias en el IMC entre los sujetos de los dos grupos. Sin embargo, sí que se observaron diferencias estadísticamente significativas en la recuperación de la actividad ovárica, siendo de un 87.5% en el grupo que recibió el tratamiento en comparación con el 25.0% del grupo observacional. Del grupo que recibió terapia; 6 tuvieron una recuperación total de la ovulación, 1 tuvo una recuperación parcial y 1 no experimentó ninguna recuperación. En el grupo observacional; 6 sujetos permanecieron anovulatorios, 1 experimentó una recuperación parcial y 1 ovuló. El tiempo medio para la recuperación de la ovulación fue de 11.2 ± 3.3 semanas [23].

En definitiva, aquellas mujeres que reciben terapia tienen mayores probabilidades de recuperar la función ovárica que aquellas que no. Según lo observado en este estudio la anovulación en mujeres con AH asociada a estrés psicológico leve y un desequilibrio metabólico leve podría ser revertido mediante tratamiento enfocado a estas causas. Además, en el estudio, los autores hacen referencia a que la AH es más compleja que solo la ausencia o deficiencia de esteroides sexuales y que, por tanto, un tratamiento orientado a solo este aspecto podría no mejorar por completo las consecuencias a largo plazo de este trastorno menstrual [17], [23].

En otro estudio que también llevó a cabo esa misma terapia cognitiva se vieron reducidos los niveles de cortisol y mejorada la función ovárica en el grupo tratado con terapia cognitiva [24]. Por otro lado, según una revisión de 2018, en aquellos casos en los que la AH está asociada a síntomas de depresión o ansiedad se propone farmacoterapia si la terapia cognitiva no funciona [25].

Los estudios que abordan la AH asociada al estrés son escasos, además, en el anteriormente comentado [23] la muestra fue reducida y sería difícil indicar si el beneficio observado se debía solo a la terapia cognitiva, o a las otras intervenciones en los hábitos alimentarios y deportivos o a la combinación de ambas estrategias. Además, tampoco se proporcionaron datos sobre el tipo de recomendaciones nutricionales que se les dieron a las pacientes. No obstante, parece que la intervención en todos los hábitos de vida (salud mental, actividad física y alimentación) sí que sería efectiva para el tratamiento de AH asociada a estrés.

5.1.2 Tratamiento en las amenorreas por bajo peso.

En cuanto a las AH relacionadas con bajo peso, debido a que la mayoría de estas tienen asociado el bajo IMC a otro factor como el deporte excesivo o los trastornos alimentarios, no hemos encontrado estudios que analicen solo el bajo peso. Por ello, los resultados tanto de bajo peso en atletas como de bajo peso en pacientes con TCA se incluirán en sus respectivos apartados.

5.1.3. Tratamiento en las amenorreas de atletas

En cuanto a amenorrea en mujeres deportistas, como se ha hecho referencia antes (apartado 1.7.3), la probabilidad de desarrollar el trastorno es mucho mayor en este colectivo. En un estudio en el que se controlaron a 669 mujeres deportistas con 607 controles no deportistas, se observaron mayores irregularidades menstruales y fracturas en aquellas que eran deportistas [10]. En otro estudio, se observó que el riesgo de sufrir amenorrea secundaria era tres veces mayor en las atletas en comparación con los controles, siendo las de mayor riesgo aquellas que eran corredoras de larga distancia [17].

Respecto a su tratamiento, debido a la etiología multifactorial de la Tríada de la atleta femenina, su abordaje es complejo y se recomienda llevarlo a cabo desde un equipo multidisciplinar en el que trabajen el DN, el ginecólogo o endocrino, el psicólogo, el entrenador y el fisioterapeuta de manera conjunta [17], [26] [27].

No obstante, no en todos los casos será necesaria la intervención de todos estos profesionales, ya que dependerá de la situación de cada paciente. En ocasiones, la deficiencia energética, característica más importante de la tríada, suele darse por un desconocimiento de los requerimientos calóricos y nutricionales. En estos casos, en los que no haya afección psicológica como depresión, ansiedad o preocupación excesiva por el peso o las calorías, no sería necesario el tratamiento psicológico. Por otro lado, si la restricción calórica es intencionada y excesiva, el trabajo por parte del psicólogo y del DN es esencial para el desarrollo de una buena relación con la comida y la imagen corporal. Además, en casos en los que sea necesario y posible, el entrenamiento también se debe adaptar a la situación de la paciente, por lo que, el entrenador y el DN deben estar en constante comunicación para una buena adecuación de ambos tratamientos según el estado y evolución de la atleta [26].

Así, una revisión del año 2018 publicada en la *Cleveland Clinic Journal of Medicine* recomendaba como principal objetivo del tratamiento la recuperación del peso corporal creando un balance energético positivo y disminuyendo la cantidad o intensidad del deporte realizado [20].

En cuanto a las recomendaciones nutricionales específicas, dependerán de cada paciente. No obstante, se recomienda de manera general un IMC mayor de 18,5 kg/m² en las mujeres adultas y un peso corporal de, al menos, el 90% del recomendado en adolescentes [20]. Por otro lado, parece que aumentos de peso de 1 o 2 kg o reducciones en el ejercicio del 10% pueden provocar la vuelta de la menstruación y el aumento de la DMO [27].

Son pocos los estudios realizados en este grupo poblacional que comenten el tipo de intervención nutricional aplicada a las pacientes. No obstante, un estudio de 2012 sí que aportó más datos al respecto. En dicho estudio se realizó un seguimiento durante 12 meses a 51 estudiantes de las que 13 presentaban amenorrea y 38 oligomenorrea. Se les proporcionó asesoramiento nutricional y deportivo. Respecto a la intervención nutricional, se calculó el gasto energético total para cada paciente utilizando la fórmula de Harrid-Benedict para mujeres [$655 + (9.6 \times \text{peso en kg}) + (1.85 \times \text{altura en cm}) - (4.7 \times \text{edad en años})$] aplicando el efecto termogénico de los alimentos y el factor de actividad física, que osciló entre 1.2 y 1.7, dependiendo del sujeto. En la mayoría de las atletas en las que era necesario un aumento de la ingesta calórica, esta fue de 250 – 350 kcal/día. Además, la disponibilidad de energía se calculó restando el gasto energético del ejercicio a la ingesta diaria total y se ajustó a la masa libre de grasa con el objetivo de que la intervención fuese personalizada para cada atleta. Aquellas que también presentaban alteraciones en la conducta alimentaria o TCA fueron asesorados por un psicólogo clínico especializado en este campo.

Tras un período de 5 años la menstruación se recuperó en 3 de 13 atletas amenorreicas (23.1%) y en 6 de 38 atletas oligomenorreicas (15.8%). La duración media de la terapia nutricional, psicológica y deportiva hasta la recuperación de la menstruación fue de 8 a 33 meses. Del resto de sujetos con amenorrea, 4 no experimentaron la reanudación de la menstruación, 5 iniciaron el uso de AO o no continuaron el seguimiento y 1 sí que tuvo la reanudación de la menstruación pero sin apoyo psicológico, por lo que se excluyó del análisis.

Los resultados del estudio mostraron un aumento significativo en el IMC en aquellas pacientes que recuperaron la menstruación en comparación con las que no. Los valores de IMC al inicio y durante el seguimiento, respectivamente, fueron de $20.8 \pm 0.5 \text{ kg/m}^2$ a $22.7 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$ (reanudación de la menstruación) y de $20.8 \pm 0.7 \text{ kg/m}^2$ a $21.3 \pm 0.6 \text{ kg/m}^2$ (sin reanudación de la menstruación). Los valores de peso corporal al inicio y durante el seguimiento, respectivamente, fueron $58.0 \pm 2.0 \text{ kg}$ y $63.3 \pm 2.3 \text{ kg}$ (reanudación de la menstruación) y $57.7 \pm 3.2 \text{ kg}$ y $59.0 \pm 3.4 \text{ kg}$ (sin reanudación de la menstruación) [28].

Los autores concluyeron que el tratamiento orientado a la modificación de la ingesta, adecuación del ejercicio físico y tratamiento del TCA eran efectivos para la recuperación de la menstruación, y que el aumento del peso corporal y mejora del IMC era un gran indicador de esto [28].

En una revisión de 2016 se recomendaba para las atletas femeninas un consumo de HC de 3 a 10 g/kg/día, de 1.2 a 2.0 g/kg/día para las proteínas y que entre el 20% y el 35% de las kcal totales diarias proviniesen de las grasas. Además, esta revisión también comentaba la importancia de un adecuado aporte de ácidos grasos esenciales, DHA y EPA, ya que su deficiencia puede llevar a un aumento de la inflamación y del estrés oxidativo. Así mismo, también son importantes micronutrientes como el calcio, hierro, vitamina D y vitaminas del grupo B para mantener una buena salud del hueso [29].

El mismo trabajo indicaba que un aumento de la ingesta energética de 230 a 380 kcal/día parece ser adecuada para restaurar la menstruación junto con un aumento de peso de 2 a 5 kg. Una estrategia nutricional para las pacientes a las que les cuesta aumentar su ingesta sería el uso de snacks con gran aporte calórico y nutricional. Algunos alimentos que se podrían combinar en distintos snacks son la mantequilla de cacahuete, el pan integral, el yogur griego, el hummus, el queso, etc [29].

En cuanto al tratamiento de la DMO, la ganancia de peso y la recuperación de la menstruación podrían ser factores críticos para prevenir la pérdida de masa ósea así como para mejorar la salud general de la atleta [19][20][26]. Además, la ganancia de peso podría tener un efecto positivo en la DMO. En cambio, si la amenorrea se mantiene sin tratar, la pérdida de masa ósea se reduciría entre un 2-3% al año [26]. Adicionalmente varios estudios recomiendan el uso de suplementación nutricional para evitar las fracturas en atletas [20] [26]. La evidencia sugiere suplementación con vitamina D de 600 – 1.000 UI día para mantener los niveles séricos de 25-hidroxivitamina D entre 32 y 50 ng/mL y una ingesta de calcio entre 1.000 y 1.300 – 1.500 mg/día [26] [20][27].

Adicionalmente a la ingesta calórica positiva para la ganancia de peso y la suplementación de calcio y vitamina D, se ha visto que el entrenamiento de fuerza combinado con entrenamiento de resistencia también puede ayudar a incrementar la DMO [26].

5.1.4. Tratamiento en las amenorreas asociadas a TCA.

En relación a las amenorreas asociadas a TCA, en el estudio descrito en el apartado anterior 12 de las 51 estudiantes participantes (23.5%), presentaban alteraciones de la conducta alimentaria y, aunque la presencia de TCA no fue estadísticamente significativa para recuperar o no la menstruación, sí que se observó que aquellas que tenían un trastorno alimentario tuvieron una ingesta calórica menor, una menor ingesta de grasas y una menor ganancia de peso [28].

En cuanto a la intervención en los hábitos de vida, el grosor de los estudios analizados, daba un enfoque desde el TCA, sin comentar la presencia o no del trastorno menstrual en las pacientes. No obstante, basándonos en la evidencia descrita en apartados previos que recalca la importancia del tratamiento enfocado en la causa, decidimos incluir estos estudios en el presente trabajo con el fin de poder evaluar el tratamiento nutricional.

Así, el trastorno alimentario más común en mujeres amenorreicas es la AN y, al igual que ocurre en las atletas amenorreicas, el riesgo de baja DMO y fracturas es mucho mayor que en la población general. En pacientes con anorexia durante un tiempo prolongado (5.8 años) se ha observado un

riesgo de fracturas óseas siete veces mayor en comparación con el que presentan mujeres sanas de la misma edad [30].

En cuanto al tratamiento, los estudios consultados recalcan la importancia de un enfoque multidisciplinar en el que trabajasen de manera conjunta médicos, enfermeras, dietistas, psiquiatras y psicólogos, entre otros. El tratamiento se debe orientar a la recuperación de un buen estado nutricional, al manejo de las complicaciones así como a la mejora desde la perspectiva psicológica [31]. Además, según una revisión de 2019, la ganancia de peso corporal y la recuperación de la menstruación son esenciales para el desarrollo de la DMO en pacientes con AN [30].

Respecto al manejo nutricional, según el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5)* de la Asociación Psiquiátrica Americana podemos clasificar a los pacientes con AN según el IMC, siendo IMC leve ($IMC \geq 17.0 \text{ kg/m}^2$), desnutrición moderada ($IMC = 16.0-16.99 \text{ kg/m}^2$), grave ($IMC = 15.0-15.99 \text{ kg/m}^2$) y extrema ($IMC < 15.0 \text{ kg/m}^2$) [31].

La recuperación de un correcto estado nutricional puede ser complejo en los pacientes con TCA ya que se debe estimular una ganancia de peso sin provocar el Síndrome de Realimentación [31]. Para la obtención de los requerimientos energéticos, fórmulas como la de la FAO y la de Harris-Benedict son de utilidad, sin embargo, la calorimetría indirecta podría dar una mejor estimación según un estudio realizado en 2006 por Cuerda et al [32]. El aporte de calorías dependerá de la situación de la paciente, intentando, en todo caso, realizar un aumento gradual hasta alcanzar un peso adecuado [31]. En una revisión de 2015 se recomendó la ingesta calórica personalizada para evitar el síndrome de realimentación, considerando como una ingesta inicial: 30-40 kcal/kg/día (aproximadamente 1.000-1.600 kcal/día) y aumentándola progresivamente hasta 70 – 100 kcal/kg/día en fases de aumento de peso [33].

Con relación a los requerimientos de proteínas, no hay evidencia de que se deban aplicar unos valores específicos para este grupo poblacional por lo que se aplicarían los recomendados para la población general (0.8 g/kg de peso al día; 10 %–15 % de los requerimientos energéticos). El procedimiento sería el mismo con el resto de macro y micronutrientes por lo que el DN debe pautar un plan nutricional sano y equilibrado según los requerimientos de la paciente. Los suplementos nutricionales de vitaminas y minerales se deberían considerar en aquellas pacientes que no llegan a los requerimientos o en aquellas en que el aumento de peso se ha visto estancado [31].

De manera general, una ganancia de 200 – 500 g/semana correspondería a una buena recuperación de la paciente y evitaría el síndrome de realimentación [31].

Respecto al manejo psicológico, los principales objetivos de este, incluyen mejorar la motivación de las pacientes, educar en hábitos alimentarios adecuados y corregir pensamientos y actitudes erróneas

hacia la comida, entre otros. Para ello, el DN y el psicólogo especializado tienen que trabajar de manera conjunta [31].

También se ha estudiado la efectividad del ejercicio físico en el tratamiento de este tipo de pacientes ya que una restricción prolongada de la actividad física podría contribuir a la pérdida de masa ósea, a un mayor riesgo de arteriosclerosis y una menor adherencia al tratamiento [34].

En un estudio realizado en 2018, con una muestra de 244 mujeres y una edad media de las participantes de 21.6 años, observó que el ejercicio físico en pacientes con TCA tenía un efecto positivo en estas y no suponía un riesgo para la ganancia de peso. Solo se admitieron en el estudio las pacientes que ya habían alcanzado una ganancia de peso de 0.7 kg a la semana y su evolución a lo largo del tratamiento se midió con factores como la habilidad de la paciente para conocer sus propias necesidades y su habilidad para seguir lo recomendado en las comidas y ejercicios, entre otros. El tipo de ejercicio fue personalizado para cada paciente y el trabajo, multidisciplinar, contando en el grupo con un DN y un psicólogo especializado en el área [35]. Se demostró que el ejercicio físico realizado de manera segura y controlado por los especialistas pertinentes en combinación con el tratamiento nutricional, podía ayudar al tratamiento de estas pacientes. Otros beneficios que se han observado incluyen unas actitudes menos restrictivas y patrones alimentarios menos irregulares y desordenados, todo ello en pacientes cuyo estado nutricional y peso hayan mejorado lo suficiente para garantizar la carga calórica del ejercicio [31].

En conclusión, la mayoría de los estudios encontrados enfocaron el tratamiento hacia la reversión del trastorno alimentario aunque solo uno de ellos [28] aportó datos acerca de las pacientes que presentaban amenorrea por lo que no obtuvimos datos acerca de la recuperación del ciclo o de la mejora de los valores hormonales. Por otro lado, en los estudios consultados, las recomendaciones nutricionales se dieron de manera general y no se explicó qué guías se tuvieron en cuenta para la creación de la dieta.

No obstante, según los resultados de estos estudios, el tratamiento enfocado hacia los hábitos de vida sí sería de utilidad para aumentar de peso, mejorar el estado de salud general así como el trastorno alimentario en este colectivo [31][35]. Consideramos que aun así puede haber una gran variabilidad en el tratamiento nutricional debido a la poca información aportada. Por ello, se requieren más estudios que profundicen en este aspecto y que también midan la recuperación en la menstruación.

5.1.5. Tratamiento en las amenorreas asociadas a SOP.

Tal y como se ha comentado antes, el SOP se caracteriza por un exceso de andrógenos y se asocia a otros factores como la obesidad, la resistencia a la insulina y el síndrome metabólico. Afecta a entre el 8 y el 18% de las mujeres y es la principal causa de infertilidad anovulatoria en mujeres [22].

La obesidad y la grasa abdominal, muy común en mujeres con SOP, empeoran y agravan las características reproductivas, metabólicas y psicológicas ya afectadas por el síndrome. Estas están mediadas por la resistencia a la insulina que, a su vez, confiere un mayor riesgo de obesidad, creándose así un círculo de retroalimentación entre los factores fisiopatológicos. Se considera que el factor más importante es la resistencia a la insulina (RI), por su efecto en el aumento de la producción androgénica y reducción en la ovulación. Dada esta asociación entre la obesidad y la RI en el SOP, el manejo dietético-nutricional y el control del peso son recomendados como la primera línea de tratamiento [36][37].

A pesar de esto, la mayoría de pacientes solo reciben tratamiento farmacológico. En una encuesta realizada en 2014 a 657 mujeres con SOP, el 99% de las participantes preferiría usar métodos alternativos al que tenían prescrito [22]. Otro estudio que evaluó la falta de información proporcionada a las pacientes indicó que un 45 % no había recibido información acerca del abordaje en el estilo de vida [38].

Con relación al tratamiento nutricional, la literatura es limitada y todavía no está claro cómo debe ser la composición de la dieta para mujeres con SOP. Por ello, a continuación expondremos algunos que sí que la estudiaron aunque cabe recalcar que varios de estos estudios no cumplen con el criterio de exclusión del presente estudio de que fuesen artículos posteriores al año 2014.

Douglas et al (2006) llevaron a cabo un estudio en el que compararon el efecto de una dieta rica en grasas monoinsaturadas (MUFA:17% de la energía) o baja en hidratos de carbono (HC) (HC:43% de la energía) en comparación con una dieta estandarizada saludable (HC: 56%, Grasas: 31%, Proteínas: 16%). Los sujetos llevaron a cabo estas 3 dietas durante 16 días, separadas por un período entre cada una de ellas de 3 semanas. En los resultados se observó que la insulina en ayunas era menor en la dieta baja en HC en comparación con la estándar. La resistencia a la insulina también fue menor con esta dieta en comparación con la rica en MUFA. El resto de los factores estudiados como la sensibilidad a la insulina o las concentraciones de hormonas reproductivas no se vieron afectados [39].

Marsh et al (2010) también llevaron a cabo un estudio en el que compararon la sensibilidad a la insulina y otros marcadores tras la pérdida de peso con una dieta de bajo índice glucémico (IG) y otra dieta saludable convencional. Un 95% de las mujeres que llevaron a cabo la dieta de bajo IG observaron mejoras en la menstruación en comparación con el 63% que se observó en aquellas que recibieron la otra intervención. La tolerancia oral a la glucosa también mejoró más en el grupo con dieta de bajo IG [40].

Por ello, los autores de ambos estudios concluían que una dieta de bajo IG podría tener un efecto positivo en el tratamiento del SOP en comparación con una dieta sana normal.

Un estudio observacional de 2019 evaluó la severidad clínica del SOP en distintas pacientes y su posible relación con una mayor o menor adherencia a la dieta mediterránea (DM). Los autores justificaron esta investigación basándose en que la DM ha demostrado tener una actividad antiinflamatoria gracias a la producción de ácidos grasos de cadena corta, y al consumo de ácidos grasos poliinsaturados (PUFA) omega 3 y de antioxidantes provenientes de frutas, vegetales y aceite de oliva virgen extra (AOVE). Por todo ello, y por la asociación del SOP con la inflamación como uno de los principales mecanismos fisiopatológicos y los otros muchos beneficios asociados a la DM, se llevó a cabo este trabajo. El estudio se realizó en 112 pacientes con SOP y 112 pacientes sanas entre los 18 y los 40 años y la recogida de datos se llevó a cabo en el periodo entre enero de 2014 y enero de 2019. La adherencia a la dieta mediterránea se midió por un nutricionista utilizando el cuestionario PREDIMED, consistente de 14 ítems [41]. Asignando de 0 a 1 punto por cada ítem. El score obtenido de la puntuación total de los ítems se resumía de la siguiente manera: 0-5 puntos, adherencia más baja; 6-9 puntos, adherencia media y ≥ 10 puntos, adherencia más alta. Además, se utilizó un atlas fotográfico de alimentos para poder cuantificar los tamaños de las raciones y se llevó a cabo un registro de siete días a partir de los cuales el nutricionista calculó la ingesta energética total y las cantidades de macronutrientes. En cuanto a los resultados encontrados en el estudio, fue estadísticamente significativo que las mujeres con SOP consumían menos AOVE, legumbres, pescado/marisco y nueces en comparación con el grupo control. Aunque el resto de las diferencias no fueron significativas, las pacientes con SOP también consumían menos vegetales y más carne roja y procesada. Además, aunque no presentaron diferencias en la ingesta energética, las pacientes con SOP consumían una menor cantidad de HC complejos, fibra, ácidos grasos insaturados, MUFA y PUFA n-3, y mayor cantidad de HC simples, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), PUFA y PUFA n-6 que el grupo de control. Este patrón dietético se asoció con un mayor hiperandrogenismo, mayor estado inflamatorio y mayor RI. En consecuencia, los autores propusieron que, teniendo en cuenta anteriores estudios que demostraron una relación entre la DM y una menor adiposidad, RI, riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular, resulta coherente pensar que una DM podría

proporcionar muchos beneficios en pacientes con SOP, tal y como demostraron en el presente estudio [42].

Además, otro de los tratamientos que se está estudiando durante los últimos años frente al SOP es el uso de mioinositol. Hay evidencia que muestra que mujeres con SOP podrían tener deficiencias de mioinositol y, por lo tanto, verse afectado el metabolismo de la glucosa ya que este actuaría como mensajero en las vías de señalización de la insulina [22]. Además, también podría actuar como un segundo mensajero en la señalización de la FSH [43]. Se ha observado que los niveles de mioinositol en el líquido folicular son menores en mujeres con SOP e hiperinsulinemia en comparación con los de mujeres sanas, lo que podría establecer una relación ya que niveles más elevados de mioinositol en el líquido folicular están relacionados con una mayor calidad y madurez del ovocito [22] [43]. Es más, según una revisión de 2020 la suplementación con mioinositol mejoraría los desequilibrios metabólicos y oxidativos e incluso podría ayudar a la restauración de la menstruación. Y, su suplementación junto con ácido fólico (vitamina B9) también sería efectiva para mejorar el perfil metabólico y el riesgo cardiovascular, por lo que es un tema interesante para posteriores estudios [43].

Por otro parte, dado que las mujeres con SOP tienen una mayor prevalencia de sufrir estrés, aquellas terapias que ayuden a manejarlo, como el mindfulness, podrían ser una estrategia terapéutica [22]. Para estudiar esta posibilidad, un ensayo controlado aleatorizado de 2018 llevó a cabo una intervención de 16 semanas en las que se observó la diferencia entre la combinación de la terapia cognitiva y la modificación del estilo de vida, en comparación con la modificación del estilo de vida exclusivamente. Se observó que el grupo que implementó la terapia cognitiva y la modificación de hábitos tuvo mayores pérdidas de peso (-0,35 kg/semana) en comparación con el otro grupo (-0,16 kg/semana). Así mismo también se observó una mayor mejoría en la calidad de vida de las pacientes del primer grupo [44].

5.2. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico prescrito más común para mujeres con irregularidades menstruales son los AO. Los AO son hormonas esteroideas exógenas que inhiben la producción de la hormona GnRH y, por tanto, la liberación de gonadotropinas también se ve afectada. Se suelen administrar durante 21 días dejando una fase de placebo de 7 días [9].

Los AO más utilizados suelen ser de etinilestradiol y progestina o de progestina sola. Mediante la administración de estos fármacos se pretende suplir o reemplazar las deficiencias de estrógeno y progesterona. Sin embargo, estas hormonas sintéticas pueden tener efectos diferentes a las endógenas,

ya que no tienen la misma estructura ni se proporcionan igual que las endógenas [9]. Los AO que se administran por vía oral ingresan a la circulación hepática por lo que están sujetos a la acción metabolizadora del hígado y a la variabilidad individual en la farmacocinética. Además, proporcionan hormonas una vez al día como una sola dosis mientras que, las hormonas endógenas se secretan continuamente desde el ovario, en diferentes cantidades a lo largo del ciclo y son reguladas por retroalimentación negativa y positiva del eje EHG [9][45].

En cuanto a los efectos secundarios de los AO, estos producen una serie de alteraciones que dan lugar a niveles elevados de factores procoagulantes como el fibrinógeno y reducidos de los factores anticoagulantes, provocando un mayor riesgo de tromboembolismos. Este riesgo es dosis – dependiente, es decir, a mayores dosis de AO, mayor riesgo. Así mismo, también hay un mayor riesgo de sufrir un trombo durante los primeros 12 meses desde el inicio del tratamiento y en especial, en aquellas pacientes que los usan por primera vez. Además, el riesgo de padecer un evento cardiovascular entre mujeres con un tratamiento discontinuo es comparable al riesgo de las mujeres que los usan por primera vez. Por esto, el uso de los AO debe evitarse en mujeres con historial familiar de episodios trombóticos, ya que el riesgo de padecer uno aumenta de un 35% hasta un 99% [46]. Tampoco se deben utilizar en pacientes con obesidad o fumadoras por incrementar el riesgo a padecerlos [4].

Los AO también se han asociado con mayores probabilidades de padecer obesidad, siendo mayor en mujeres que los usan durante más de 6 meses. Además, según un estudio realizado en 2016, una alimentación deficiente en fósforo, potasio, vitamina A, B1, B2, B3 y C en mujeres tomando AO durante más de 3 meses, aumentó las probabilidades de padecer obesidad [47].

Por último, en cuanto a los efectos secundarios, aunque son necesarios más estudios, parece que el uso de AO podría disminuir ligeramente el rendimiento deportivo [48] y aumentar el riesgo de padecer depresión [49].

En cuanto al objetivo de los AO en pacientes con amenorrea, una de sus finalidades es reducir la pérdida de DMO producida a raíz del hipopostrogenismo. Para confirmar este efecto, se ha evaluado su efectividad en diversos estudios.

Una revisión de 2019 realizada en 58 atletas oligo – amenorreicas entre los 14 y los 25 años concluyó que los AO no tenían eficacia significativa en el aumento o mantenimiento de la DMO. En el estudio se asignó a las atletas de manera aleatoria a uno de los siguientes tratamientos; por un lado, el anticonceptivo oral combinado de 30 µg de etinilestradiol con 0.15 mg de desogestrel (n=28) y, por otro lado, ningún tratamiento, ni estrógenos ni progesterona (n=30). Aquellos sujetos que tomaron el

AO vieron disminuidos su IGF-1 en comparación con el del grupo control ($-35.4 \text{ ng/mL} \pm 17.1$ y $3.6 \text{ ng/mL} \pm 68.8$ respectivamente). Así mismo, también tuvieron niveles de estradiol más bajos a los 6 y a los 12 meses en comparación con el grupo sin intervención (-15.0 pg/mL y -1.5 pg/mL respectivamente). Los autores concluían que no hay suficiente evidencia para recetar AO con el fin de evitar la pérdida o mejora de la DMO. Además, atribuían esta falta de eficacia del estrógeno administrado por vía oral a su paso por la vía hepática que regula negativamente el IGF-1, un importante factor para la creación de hueso que de por sí, se encuentra disminuido en esta condición de AH. Así mismo, también se atribuye a las diferencias estructurales entre la hormona fisiológica y el etinilestradiol, que es la forma más común de los AO[50].

Otro estudio de 2007 evaluó la mejora en la DMO y el riesgo de fracturas entre un primer grupo tratado con $30 \mu\text{g}$ de etinilestradiol combinado con 0.3 mg de norgestrel ($n = 69$) y un segundo grupo control, sin ningún tratamiento ($n = 81$). El seguimiento fue de 2 años y se incluyeron a 150 corredoras de las que 124 asistieron al primer seguimiento, al año, y 96 al segundo, a los dos años. Los resultados indicaron un aumento en la DMO de cuerpo entero y de columna en el grupo de intervención pero también en el grupo control, en aquellas pacientes que subieron de peso y recuperaron la menstruación de forma espontánea. En estas últimas, la ganancia de peso predijo aumentos en la DMO de la columna y cuerpo entero. Una mayor ingesta dietética de calcio también predijo ganancias en la DMO de las mujeres oligo/amenorreicas. En promedio, las mujeres que recuperaron la menstruación de manera espontánea tuvieron una mayor tendencia a una ingesta calórica más elevada respecto a las que no recuperaron la menstruación. Aquellas que permanecieron oligo/amenorreicas no ganaron ni perdieron masa ósea. Además, aunque las pacientes del grupo control tuvieron un menor riesgo de fracturas no fue estadísticamente significativo. Por todo esto, los autores confirmaron que pequeñas mejoras en el balance energético podrían normalizar la menstruación con ligeras ganancias de peso, que la ingesta de calcio dietético también podría tener un efecto beneficioso en la DMO y, concluyeron, que los AO no han demostrado de manera definitiva su efectividad a la hora de aumentar la DMO [51]

En cuanto a población con TCA, un estudio doble ciego realizado en 2006, estudió el efecto de los AO, concretamente; norgestimato (NGM) $180\text{-}250 \mu\text{g}$ y etinilestradiol (EE) $35 \mu\text{g}$ (NGM / EE), en la DMO de adolescentes con AN. Se incluyeron en el estudio sujetos de entre 11 y 17 años. El número de muestra final fue de 53 en el grupo de intervención y de 59 en el placebo, después de que once y seis sujetos interrumpieran el tratamiento respectivamente. Además, se retiraron a cuatro sujetos del grupo intervención y a uno del grupo placebo por efectos adversos. Se hicieron mediciones de peso y DMO al final del ciclo 6 y del ciclo 13. Tras el último ciclo el grupo control tubo aumentos en la DMO, sin embargo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas respecto al grupo intervención. Sí que se observaron aumentos significativos en la DMO del grupo control tras 6 ciclos,

pero no tras los 13, por lo que Strokosch et al comentaron la necesidad de evaluar su efectividad en un tratamiento a corto plazo con una muestra mayor. Los autores del estudio también comentaron que los sujetos ganaron entre un 11% y un 15% de peso durante el estudio y que ese aumento de peso en el grupo placebo, podía estar ligado a un incremento del estrógeno y por lo tanto haber aumentado la DMO que habría atenuado las diferencias respecto al grupo de intervención [52]. Respecto a nuestro trabajo, uno de los sesgos que encontramos en este estudio es que la ausencia de amenorrea no fue un criterio de exclusión, no obstante, el 90% de los sujetos presentaban amenorrea en el momento del estudio. Por último, otro de los sesgos que encontramos es que los investigadores aconsejaron a las pacientes que estaban asistiendo a terapia, en el momento de inicio del estudio, que continuasen asistiendo por lo que, quizás, las mejoras en la DMO no se debieron solo al tratamiento farmacológico.

Una revisión de 2019 que se centró en investigar los factores que influyen en la pérdida de peso en pacientes con AN así como sus opciones terapéuticas, concretaba que el uso de AO no se ha visto que sea efectivo y que la recuperación del peso y de la menstruación son factores esenciales para el desarrollo de la DMO [29].

Según una revisión sistemática de 2017 en la que se incluyeron 10 RCT doble ciego, el uso de AO no aumentó de manera significativa la DMO. Sin embargo, su uso de por vida parecía asociarse con una DMO espinal mayor [53]. Por otro lado, una revisión de 2020 concluyó que los estudios que han investigado el uso de los AO en la DMO de pacientes con AH todavía no son claros acerca de su efectividad sobre cómo debería ser la preparación y cuál es la dosis óptima [24]. En otra revisión sistemática y metaanálisis más reciente, de 2021, basada en 9 RCTs, de los estudios que investigaron el efecto de los AO, dos vieron un aumento en la DMO de mujeres con AH, mientras que otros tres observaron una disminución de esta en comparación con la del grupo control. Aalberg K et al., concluían que la evidencia actual no apoya el uso de AO en este grupo de pacientes para mejorar la DMO [19].

En cuanto a pacientes con SOP, como hemos comentado antes, uno de los riesgos del uso de AO son la aparición de trombos, por lo que su uso podría estar contraindicado en estas mujeres ya que el riesgo de sufrir un evento cardiovascular también es mayor en esta patología. Además, los factores fisiopatológicos como la alta prevalencia de RI, obesidad central, diabetes, hipertensión y dislipemia en estas pacientes también aumentarían este riesgo [43].

En cuanto al perfil lipídico, las mujeres con SOP suelen tener un mayor riesgo de triglicéridos (TG) altos. De igual manera, los estrógenos exógenos aumentan los niveles de TG y colesterol (CT), afectando negativamente al riesgo de las pacientes de padecer dislipemia [43].

Según un RCT de 2015 en 149 pacientes con SOP el grupo que tuvo una intervención en los hábitos de vida alcanzó una mayor pérdida de peso y grasa en comparación con el grupo tratado con AO. También se vio mejorado el bienestar físico en el grupo de los hábitos de vida. Los niveles de TG aumentaron y la sensibilidad a la insulina empeoró en el grupo tratado con AO. En la DMO antes y después de la intervención, no se reportaron cambios significativos entre ambos grupos. El tratamiento farmacológico del estudio consistió en 20 µg de etinilestradiol y 1 mg acetato de noretindrona, un tipo de progestina. En cuanto al tratamiento en los hábitos de vida, no se consiguió acceso al artículo, pero se realizó según el programa LEARN de Brownell KD, y, algunas de las intervenciones fueron la restricción calórica, la modificación de la conducta, el incremento de la actividad física y en caso de que el IMC fuese mayor a 30 kg/m² se utilizaron productos sustitutivos de comidas. Legro et al., concluyeron que el uso de AO podría empeorar el perfil metabólico y no suponer ningún beneficio en la ovulación. Por otro lado la intervención en los hábitos de vida de mujeres con SOP sí que podría ser beneficiosa y además de no suponer ningún riesgo para la salud de las pacientes [54]. Para nuestro presente estudio, no consideramos los productos sustitutivos de comidas como un cambio en los hábitos de vida, pero esta investigación aporta datos que confirman lo anteriormente descrito, que los AO pueden tener un efecto perjudicial sobre la salud de pacientes con SOP.

Por todo esto y según la evidencia actual, los AO inducen un sangrado por privación pero esto no restaura la menstruación ni se asocia con una mejora en el funcionamiento del sistema endocrino [26]. Tampoco hay evidencia para recetar este tipo de fármacos a las pacientes con el objetivo de evitar o mejorar la DMO. Su uso, por otro lado, puede crear una falsa seguridad a la paciente de que ha recuperado la menstruación y por tanto se pasen por alto las causas que han llevado a ese estado de amenorrea. Esto puede conllevar a un retraso en la mejora de los hábitos de vida como el aumento de la ingesta calórica y por ende, el aumento de peso, que sí que se ha visto que es un factor predictor de la recuperación de la menstruación.

Tabla 1: Resultados de los estudios científicos consultados

Tratamiento	Tipos de AH	Estudio	Población a estudio	Seguimiento	Grupos de intervención	Intervención	Resultados
Orientado al estilo de vida	Asociada al estrés	S. Berga et al [23] (2003)	n=16	20 semanas	Dos intervenciones: - Terapia cognitiva n=8 - Grupo control n=8	Terapia cognitiva de 16 sesiones (S): - S1-6: creación de un plan de alimentación saludable, e información acerca del ejercicio físico - S7-12: Implantación de técnicas para resolver problemas, información acerca del estrés y el sistema reproductivo -S13-16: repaso de lo anterior y desarrollo de actitudes que eviten actitudes poco adaptativas.	- IMC sin variación - 87.5 % de recuperación de la actividad ovárica respecto a un 25% en el grupo control
		V. Michopoulos et al [24] (2013)	n=16			Terapia cognitiva de S. Berga et al [23] (2003)	- Reducción del cortisol - Mejora de la función ovárica
	Asociada al ejercicio	J. Arends et al [28] (2012)	n=51	12 meses	Asesoramiento nutricional y deportivo a n=13 amenorreicas n=38 oligomenorreicas		Cálculo del gasto energético con la fórmula de Harris Benedict Factor de actividad física entre 1.2 y 1.7 Aumento de la ingesta entre 250 y 350 kcal/día Apoyo psicológico en pacientes con TCA
		L. Cialdella-Kam, [29] (2016)					Recomendaron aportes de: - HC: 3-10 g/kg/día - Proteína: 1.2 - 2.0 g/kg/día - Grasas: 20 - 35% /kcal/día Aumentos de la ingesta entre 230

							<p>– 380 kcal/día y/o aumentos de peso de 2 a 5 kg para la recuperación de la menstruación.</p> <p>Adecuado aporte de AGE, DHA y EPA para evitar aumentos de la inflamación y el estrés oxidativo.</p> <p>Ca, Fe, Vit D, Vit B para mantener una buena salud ósea.</p>
		<p>J. Mehta et al [20] (2018)</p> <p>Jill Thein-Nissenbaum1 erin Hammer [26] (2017)</p> <p>A.Javed [27] (2013)</p>					<p>Necesidad de suplementar para la mantener el hueso:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Vitamina D de 600 – 1.000 UI/día - calcio entre 1.000 y 1.300 – 1.500 mg/día
	Asociado a TCA	P. Sharan et al [33] (2015)					Se recomendaron ingestas calóricas desde 30 – 40 kcal/kg/día hasta 70 – 100 kcal/kg/día
		Cuerda et al [31] (2019)					<p>Requerimientos de proteínas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0.8 g/kg de peso al día; 10%–15% de los requerimientos energéticos <p>Valorar la suplementación de vitaminas y minerales en pacientes que no lleguen a requerimientos o con aumento de peso estancado.</p>

							Manejo psicológico para educar en hábitos alimentarios adecuados.
		M. Danielsen [35] (2018)	n=244				El ejercicio físico en pacientes con una previa ganancia de peso de 0.7 kg/semana mejora las habilidades de las pacientes sobre sus propias necesidades, da lugar a actitudes menos restrictivas y patrones alimentarios menos irregulares
	Asociada a SOP	Douglas et al [39] (2006)	n=11			Tres tipos de dietas durante 16 días cada una: <ul style="list-style-type: none"> - Dieta rica en grasas monoinsaturadas (MUFA:17% de la energía) - Baja en HC (HC:43%) - Dieta estándar saludable ((HC: 56%, Grasas: 31%, Proteínas: 16%) 	Insulina en sangre y resistencia a la insulina menor en la dieta baja en HC en comparación con la estándar y la baja en grasas. Sensibilidad a la insulina y concentraciones de hormonas reproductivas sin modificación.
		Marh et al [40] (2010)				Dos tipos de dietas: <ul style="list-style-type: none"> - Dieta de bajo IG - Dieta saludable patrón alimentario normal 	El 95% de las mujeres observaron mejoras en la menstruación con la dieta de bajo IG en comparación con el 65% del otro grupo
		L. Barrea et al [42] (2019)	n=224	Enero de 2014 y enero de 2019	n=112 pacientes con SOP n=112 pacientes	Se evaluó la adherencia a la dieta mediterránea según el cuestionario	Las mujeres con SOP consumían menos AOVE, legumbres, pescado/marisco, nueces, HC

					sanas Entre 18 y 40 años	PREDIMED de 14 ítems y se estimaron el tamaño de las raciones de las comidas de las participantes con un atlas fotográfico	complejos, fibra, ácidos grasos insaturados en comparación con el grupo control. Además, consumían mayores cantidades de HC simples, grasas totales, ácidos grasos saturados (AGS), PUFA y PUFA n-6. Este patrón dietético se asoció a un mayor hiperandrogenismo, mayor RI y mayor estado inflamatorio.
		L.g. Cooney ET al [44] (2018)		16 semanas		Dos posibles tratamientos: - Terapia cognitiva + modificación estilo de vida - Modificación estilo de vida	El grupo con las dos intervenciones tuvo mayores pérdidas de peso (-0,35 kg/semana) y mayor mejora en la calidad de vida en comparación con el otro grupo (-0,16 kg/semana)
Tratamiento farmacológico		A.Gialeraki [47] (2016)					Observaron que una alimentación deficiente en P, K, vitamina A, B1, B2, B3 y C junto con la toma de AO durante más de 3 meses, aumentaba las probabilidades de padecer obesidad
		K. E. Ackerman et al [50] (2019)	n=58 atletas oligo amenorreicas		14 – 15 años	Dos posibles tratamientos: - 30 µg de etinilestradiol con 0.15 mg de desogestrel (n=28) - Grupo control (n=30).	El grupo intervención observó disminuciones en IGF-1 y estradiol más bajo a los 6 y 12 meses (-35.4 ng/mL ± 17.1 y 3.6 ng/mL) en comparación con el grupo control (-15.0 pg/mL y -1.5 pg/mL respectivamente)

		K.L. Cobb et al [51] (2007)	n=150	2 años		Dos posibles tratamientos: - 30 µg de etinilestradiol combinado con 0.3 mg de norgestrel (n = 69) - Grupo control (n = 81)	Aumento en la DMO de cuerpo entero y de columna en el grupo de intervención pero también en las pacientes del grupo control que recuperaron la menstruación, con previo aumento de peso.
		G. R. Strokosch et al [52] (2006)	n=112 con AN		n= 53 grupo intervención n= 59 grupo placebo 11 – 17 años	Dos posibles tratamientos: - norgestimato (NGM) 180-250 µg y etinilestradiol (EE) 35 µg - Grupo placebo	Solo se observaron efectos significativos en la DMO del grupo control a los 6 ciclos, pero no a los 13. El aumento de peso (11-15%) del grupo placebo podría haber provocado la mejora en la DMO en este grupo
		L. Cialdella-Kam et al [29] (2016)				Estudió los factores que influyen en la pérdida de peso de pacientes con AN y los posibles tratamientos	Los AO no fueron efectivos. Aunque, sí que se vio que la recuperación del peso y la menstruación eran esenciales para la masa ósea.
		L. Robinson [53] (2020)					El uso de AO no parecía aumentar de manera significativa la DMO, excepto en la espinal mayor durante su uso continuado
		V. Michopoulos et al [24] (2013)					Los estudios consultados en esta revisión no obtuvieron resultados claros acerca de la efectividad, preparación y dosis necesaria de los AO
		K. Aalberg [19] (2021)					Concluían que no hay evidencia suficiente para usar los AO con el fin de mejorar la DMO
		A. Cignarella et al [43] (2020)					La AO podrían provocar un aumento del riesgo de las pacientes con SOP de sufrir un evento cardiovascular, obesidad

							central, diabetes, hipertensión, RI, y dislipemia
		L. Robinson et al [53] (2015)	n=149 pacientes con SOP			<p>Dos posibles tratamientos:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 20 µg de etinilestradiol y 1 mg acetato de noretindrona - Tratamiento en los hábitos de vida (programa LEARN de Brownell KD) 	<p>El grupo con intervención en los hábitos de vida tuvo mayores pérdidas de peso y grasa, y se mejoró la calidad de vida de las pacientes en comparación con el grupo tratado farmacológicamente. En el tratado con AO aumentaron los TG y la sensibilidad a la insulina.</p>

*AGE: Ácidos Grasos Esenciales / Ca: Calcio / Fe: Hierro / Vit D: Vitamina D / Vit B: Vitaminas del complejo B / P: Fósforo / K: Potasio

6. CONCLUSIONES

El ciclo menstrual no solo es indicador de un correcto desarrollo sexual, sino también del estado de salud general de la mujer. El déficit y/o ausencia de hormonas que caracterizan este trastorno puede tener graves consecuencias para la mujer a corto y largo plazo en el sistema esquelético y cardiovascular, entre otros. Con el fin de paliar los efectos negativos en el organismo se prescriben terapias de reemplazo hormonal como los AO. A lo largo de esta revisión bibliográfica se ha llevado a cabo un estudio sobre la efectividad de este tipo de tratamiento, así como el tratamiento enfocado en los hábitos de vida. La lectura crítica de los distintos artículos nos ha permitido llegar a las siguientes conclusiones:

- En cuanto al tratamiento farmacológico:

1. Aunque los AO suponen un reemplazo de las hormonas, no proporcionan una solución al problema de base, ya que no tienen los mismos efectos en el organismo que las hormonas endógenas, debido a que presentan una estructura distinta a estas y se administran en una sola dosis en el día.
2. En cuanto al efecto de los AO sobre la DMO es controvertido, ya que aquellos estudios que obtuvieron mejoras en la masa ósea tenían una muestra pequeña o el aumento no era significativo. Además, en las investigaciones que se llevaron a cabo comparando los anticonceptivos con el tratamiento en el estilo de vida, las pacientes experimentaron mayores mejoras de masa ósea en este último grupo. Según varios estudios, una de las razones por las que el estrógeno oral podría no ser eficaz en la mejora de la DMO sería porque provoca la inhibición del factor IGF-1.
3. Por otro lado, en cuanto a pacientes con SOP, los AO aumentan los TG y el CT confiriendo un mayor riesgo de dislipemia. Otros factores fisiopatológicos del síndrome como la RI y el aumento de peso también se pueden ver emporados durante la toma de AO.

- En cuanto a los hábitos de vida:

1. Se han realizado pocos estudios en pacientes con AH asociada a estrés, no obstante, aquellos estudios que lo implementaron, tanto de forma individual como de forma conjunta con otras modificaciones en el estilo de vida, sí que obtuvieron resultados significativos en cuanto a la restauración de la ovulación. En pacientes con SOP, terapias para manejar el estrés, como el mindfulness tendrían un papel fundamental en la mejora de la calidad de vida.
2. En mujeres deportistas se ha visto que el mejor tratamiento para la recuperación de la menstruación es el aumento de la ingesta calórica según las necesidades de cada paciente y la modificación de la intensidad del ejercicio. La suplementación nutricional de vitamina D y

calcio también se comentó como un factor clave para evitar las fracturas en las atletas así como el entrenamiento de fuerza combinado con el de resistencia para ayudar a incrementar la DMO.

3. Respecto a población con TCA, los dos abordajes más importantes son el nutricional y el psicológico. El abordaje nutricional se debe hacer de manera gradual según el estado de la paciente. Los requerimientos de macronutrientes serán los mismos que para la población general pudiendo ser necesaria la suplementación de vitaminas y minerales. El manejo psicológico también será clave en estas pacientes y, aquellas que ya han experimentado un progreso en el peso y actitud, también podrían beneficiarse de la práctica de actividad física.

4. En pacientes con SOP, el tratamiento nutricional que tiene más evidencia es el de una dieta baja en HC y especialmente una dieta con bajo IG. Por otro lado, uno de los estudios consultados también observó que la DM podría tener muchos beneficios en el SOP por asociarse con una menor adiposidad, RI, riesgo de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular. Y, aunque, en esta revisión no se ha podido abarcar en profundidad, los estudios más recientes parecen apuntar a que la suplementación con mioinositol tendría grandes beneficios para las pacientes con este síndrome.

Algunos de los sesgos que encontramos en nuestra búsqueda son; las diferentes formas, combinaciones y cantidades de estrógenos o progestinas utilizadas. Por otro lado, en cuanto al estilo de vida, la mayoría de los estudios no aportaron datos concretos sobre la dieta pautada. Y, por último, algunas investigaciones no proporcionaron datos sobre la presencia de amenorrea, por lo que no se analizaron los niveles de hormonas sexuales así como la recuperación de la actividad ovárica.

En conclusión y respondiendo a la hipótesis de esta investigación, la evidencia actual apoya un tratamiento multidisciplinar enfocado en las causas con el principal objetivo de la recuperación de la menstruación. El aumento de peso es el mayor factor predictor de esto. Los AO no ayudan a restaurar la menstruación y no tienen evidencia suficiente para utilizarse con el objetivo de mejorar la DMO. Si bien es cierto que pueden ser una opción para aquellas pacientes que no deseen utilizar un tratamiento en el estilo de vida o, que, habiéndolo intentado no consiguen la vuelta de la menstruación, pero, la primera línea de tratamiento siempre debe ser la del estilo de vida.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] D. K. Thiagarajan and R. Jeanmonod, *Physiology, Menstrual Cycle*. StatPearls Publishing, 2019.
- [2] B. G. Reed and B. R. Carr, *The Normal Menstrual Cycle and the Control of Ovulation*. MDText.com, Inc., 2018.
- [3] Committee on Adolescent Health Care, “Menstruation in Girls and Adolescents: Using the Menstrual Cycle as a Vital Sign,” *Am. Coll. Obstet. Gynecol.*, vol. 126, no. 651, pp. 691–692, 2015.
- [4] E. Sowińska-Przepiera *et al.*, “Functional hypothalamic amenorrhoea - Diagnostic challenges, monitoring, and treatment,” *Endokrynol. Pol.*, vol. 66, no. 3, pp. 252–268, 2015, doi: 10.5603/EP.2015.0033.
- [5] J. H. Liu, B. Patel, and G. Collins, “Central Causes of Amenorrhea,” *Endotext*, Mar. 01, 2016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905176> (accessed Apr. 18, 2021).
- [6] D. U. Silverthorn, B. R. Johnson, and W. C. Ober, *Fisiología Humana: Un enfoque integrado*, 8^a. 2019.
- [7] S. M. Hawkins and M. M. Matzuk, “The menstrual cycle: Basic biology,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 1135, pp. 10–18, 2008, doi: 10.1196/annals.1429.018.
- [8] L. Briden, *Period Repair Manual: Natural Treatment for Better Hormones and Better Periods*. 2015.
- [9] F. C. Baker, F. Sibozza, and A. Fuller, “Temperature regulation in women: Effects of the menstrual cycle,” *Temperature*, vol. 7, no. 3, pp. 226–262, 2020, doi: 10.1080/23328940.2020.1735927.
- [10] C. Shufelt, T. Torbati, and E. Dutra, “Hypothalamic Amenorrhea and the Long-Term Health Consequences,” *Physiol. Behav.*, pp. 1–18, 2017, doi: 10.1055/s-0037-1603581.Hypothalamic.
- [11] M. Singh and S. Chang, “Progesterone and Neuroprotection,” *Natl. institutes Heal.*, vol. 63, no. 2, pp. 284–290, 20013, doi: 10.1016/j.yhbeh.2012.06.003.Progesterone.
- [12] R. Melcangia cosimo *et al.*, *Levels and actions of progesterone and its metabolites in the nervous system during physiological and pathological conditions*. 2014.
- [13] S. E. de G. y Obstetricia, “Protocolo SEGO. Amenorrea primaria y secundaria. Sangrado infrecuente (actualizado febrero 2013),” *Progresos Obstet. y Ginecol.*, vol. 56, no. 7, pp. 387–392, 2013, doi: 10.1016/j.pog.2013.04.006.
- [14] D. A. Klein, S. L. Paradise, and R. M. Reeder, “Amenorrhea: A systematic approach to diagnosis and management,” *Am. Fam. Physician*, vol. 100, no. 1, 2019, doi: 10.2310/obg.19117.
- [15] S. E. de G. y Obstetricia, “Protocolo SEGO . Amenorrea primaria y secundaria . Sangrado infrecuente (actualizado febrero 13) Protocolo SEGO . Primary and secondary amenorrhea .

- Infrequent bleeding (updated February 2013),” vol. 56, no. 7, pp. 387–392, 2013.
- [16] A. Pr, “Estudio y tratamiento de las amenorreas hipotalamicas-hipofisiarias(2017),” *Rev. la Soc. española Obstet. y Ginecol.*, vol. 60, no. 5, pp. 495–504, 2017, [Online]. Available: https://sego.es/documentos/progresos/v60-2017/n5/19_GAP_amenorreas.pdf.
- [17] M. E. S. Gibson, N. Fleming, C. Zuijdwijk, and T. Dumont, “Where have the periods gone? The evaluation and management of functional hypothalamic amenorrhea,” *JCRPE J. Clin. Res. Pediatr. Endocrinol.*, vol. 12, no. Suppl 1, pp. 18–27, 2020, doi: 10.4274/jcrpe.galenos.2019.2019.S0178.
- [18] B. Meczekalski, K. Katulski, A. Czyzyk, A. Podfigurna-Stopa, and M. Maciejewska-Jeske, “Functional hypothalamic amenorrhea and its influence on women’s health,” *Acad. Psychiatry*, vol. 37, no. 11, pp. 1049–1056, 2014, doi: 10.1007/s40618-014-0169-3.
- [19] K. Aalberg, K. Stavem, F. Norheim, M. B. Russell, and A. Chaibi, “Effect of oral and transdermal oestrogen therapy on bone mineral density in functional hypothalamic amenorrhoea: A systematic review and meta-analysis,” *BMJ Open Sport Exerc. Med.*, vol. 7, no. 3, pp. 1–7, 2021, doi: 10.1136/bmjsem-2021-001112.
- [20] J. Mehta, B. Thompson, and J. M. Kling, “The female athlete triad: It takes a team,” *Cleve. Clin. J. Med.*, vol. 85, no. 4, pp. 313–320, 2018, doi: 10.3949/ccjm.85a.16137.
- [21] J. Zhang, Y. Bao, X. Zhou, and L. Zheng, “Polycystic ovary syndrome and mitochondrial dysfunction,” *Reprod. Biol. Endocrinol.*, vol. 17, no. 1, pp. 1–15, 2019, doi: 10.1186/s12958-019-0509-4.
- [22] D. A. Cutler, A. K. Shaw, S. M. Pride, M. A. Bedaiwy, and A. P. Cheung, “A randomized controlled trial comparing lifestyle intervention to letrozole for ovulation in women with polycystic ovary syndrome: A study protocol,” *Trials*, vol. 19, no. 1, pp. 1–7, 2018, doi: 10.1186/s13063-018-3009-5.
- [23] S. L. Berga, M. D. Marcus, T. L. Loucks, S. Hlastala, R. Ringham, and M. A. Krohn, “Recovery of ovarian activity in women with functional hypothalamic amenorrhea who were treated with cognitive behavior therapy,” *Fertil. Steril.*, vol. 80, no. 4, pp. 976–981, 2003, doi: 10.1016/S0015-0282(03)01124-5.
- [24] V. Michopoulos *et al.*, “Neuroendocrine recovery initiated by cognitive behavioral therapy in women with functional hypothalamic amenorrhea: a randomized controlled trial,” *elsevier Inc*, 2013, doi: 10.1016/j.fertnstert.2013.02.036.Neuroendocrine.
- [25] R. E. Roberts, L. Farahani, L. Webber, and C. Jayasena, “Current understanding of hypothalamic amenorrhoea,” *Ther. Adv. Vaccines*, vol. 9, no. 6, pp. 259–261, 2018, doi: 10.1177/https.
- [26] J. Thein-Nissenbaum and E. Hammer, “Treatment strategies for the female athlete triad in the adolescent athlete: current perspectives,” *Open Access J. Sport. Med.*, vol. Volume 8, pp. 85–95, 2017, doi: 10.2147/oajsm.s100026.

- [27] A. Javed, P. J. Tebben, P. R. Fischer, and A. N. Lteif, “Female athlete triad and its components: Toward improved screening and management,” *Mayo Clin. Proc.*, vol. 88, no. 9, pp. 996–1009, 2013, doi: 10.1016/j.mayocp.2013.07.001.
- [28] J. C. Arends, M. Y. C. Cheung, M. T. Barrack, and A. Nattiv, “Restoration of menses with nonpharmacologic therapy in college athletes with menstrual disturbances: A 5-year retrospective study,” *Int. J. Sport Nutr. Exerc. Metab.*, vol. 22, no. 2, pp. 98–108, 2012, doi: 10.1123/ijsnem.22.2.98.
- [29] L. Cialdella-Kam, D. Kulpins, and M. Manore, “Vegetarian, Gluten-Free, and Energy Restricted Diets in Female Athletes,” *Sports*, vol. 4, no. 4, p. 50, 2016, doi: 10.3390/sports4040050.
- [30] I. Legroux and B. Cortet, “Factors influencing bone loss in anorexia nervosa: Assessment and therapeutic options,” *RMD Open*, vol. 5, no. 2, 2019, doi: 10.1136/rmdopen-2019-001009.
- [31] Cuerda, Vasiloglou, and Arhip, “Nutritional Management and Outcomes in Malnourished Medical Inpatients: Anorexia Nervosa,” *J. Clin. Med.*, vol. 8, no. 7, p. 1042, 2019, doi: 10.3390/jcm8071042.
- [32] C. Cuerda, A. Ruiz, C. Velasco, I. Bretón, M. Camblor, and P. García-Peris, “How accurate are predictive formulas calculating energy expenditure in adolescent patients with anorexia nervosa?,” *Clin. Nutr.*, vol. 26, no. 1, pp. 100–106, 2007, doi: 10.1016/j.clnu.2006.09.001.
- [33] P. Sharan and A. S. Sundar, “Eating disorders in women,” *Indian J. Psychiatry*, vol. 57, no. July 2015, pp. 286–295, 2015, doi: 10.4103/0019-5545.161493.
- [34] V. Thien, A. Thomas, D. Markin, and C. L. Birmingham, “Pilot study of a graded exercise program for the treatment of anorexia nervosa,” *Int. J. Eat. Disord.*, vol. 28, no. 1, pp. 101–106, 2000, doi: 10.1002/(SICI)1098-108X(200007)28:1<101::AID-EAT12>3.0.CO;2-V.
- [35] M. Danielsen, Ø. Rø, and S. Bjørnelv, “How to integrate physical activity and exercise approaches into inpatient treatment for eating disorders: Fifteen years of clinical experience and research,” *J. Eat. Disord.*, vol. 6, no. 1, pp. 1–9, 2018, doi: 10.1186/s40337-018-0203-5.
- [36] L. J. Moran *et al.*, “Dietary Composition in the Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review to Inform Evidence-Based Guidelines,” *J. Acad. Nutr. Diet.*, vol. 113, no. 4, pp. 520–545, 2013, doi: 10.1016/j.jand.2012.11.018.
- [37] W. M. Wolf, R. A. Wattick, O. N. Kinkade, and M. D. Olfert, “The Current Description and Future Need for Multidisciplinary PCOS Clinics,” *J. Clin. Med.*, vol. 7, no. 11, p. 395, 2018, doi: 10.3390/jcm7110395.
- [38] M. Gibson-Helm, H. Teede, A. Dunaif, and A. Dokras, “Delayed diagnosis and a lack of information associated with dissatisfaction in women with polycystic ovary syndrome,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 102, no. 2, pp. 604–612, 2017, doi: 10.1210/jc.2016-2963.
- [39] C. C. Douglas, B. A. Gower, B. E. Darnell, F. Ovalle, R. A. Oster, and R. Azziz, “Role of diet in the treatment of polycystic ovary syndrome,” *Fertil. Steril.*, vol. 85, no. 3, pp. 679–688,

- 2006, doi: 10.1016/j.fertnstert.2005.08.045.
- [40] K. A. Marsh, K. S. Steinbeck, F. S. Atkinson, P. Petocz, and J. C. Brand-Miller, “Effect of a low glycemic index compared with a conventional healthy diet on polycystic ovary syndrome,” *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 92, no. 1, pp. 83–92, 2010, doi: 10.3945/ajcn.2010.29261.
- [41] M. A. Martínez-González *et al.*, “A 14-item mediterranean diet assessment tool and obesity indexes among high-risk subjects: The PREDIMED trial,” *PLoS One*, vol. 7, no. 8, 2012, doi: 10.1371/journal.pone.0043134.
- [42] L. Barrea *et al.*, “Adherence to the mediterranean diet, dietary patterns and body composition in women with polycystic ovary syndrome (PCOS),” *Nutrients*, vol. 11, no. 10, pp. 1–21, 2019, doi: 10.3390/nu11102278.
- [43] A. Cignarella *et al.*, “Pharmacological approaches to controlling cardiometabolic risk in women with pcos,” *Int. J. Mol. Sci.*, vol. 21, no. 24, pp. 1–24, 2020, doi: 10.3390/ijms21249554.
- [44] L. G. Cooney *et al.*, “Cognitive-behavioral therapy improves weight loss and quality of life in women with polycystic ovary syndrome: a pilot randomized clinical trial,” *Physiol. Behav.*, vol. 176, no. 3, pp. 161–171, 2018, doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.028.Cognitive-behavioral.
- [45] S. T. Sims and A. K. Heather, “Myths and Methodologies: Reducing scientific design ambiguity in studies comparing sexes and/or menstrual cycle phases,” *Exp. Physiol.*, vol. 103, no. 10, pp. 1309–1317, 2018, doi: 10.1113/EP086797.
- [46] A. Gialeraki, S. Valsami, T. Pittaras, G. Panayiotakopoulos, and M. Politou, “Oral Contraceptives and HRT Risk of Thrombosis,” *Clin. Appl. Thromb.*, vol. 24, no. 2, pp. 217–225, 2018, doi: 10.1177/1076029616683802.
- [47] B. Park and J. Kim, “Oral contraceptive use, micronutrient deficiency, and obesity among premenopausal females in Korea: The necessity of dietary supplements and food intake improvement,” *PLoS One*, vol. 11, no. 6, pp. 1–12, 2016, doi: 10.1371/journal.pone.0158177.
- [48] K. J. Elliott-Sale *et al.*, “The Effects of Oral Contraceptives on Exercise Performance in Women: A Systematic Review and Meta-analysis,” *Sport. Med.*, vol. 50, no. 10, pp. 1785–1812, 2020, doi: 10.1007/s40279-020-01317-5.
- [49] C. A. Lewis, A. C. S. Kimmig, R. G. Zsido, A. Jank, B. Derntl, and J. Sacher, “Effects of Hormonal Contraceptives on Mood: A Focus on Emotion Recognition and Reactivity, Reward Processing, and Stress Response,” *Curr. Psychiatry Rep.*, vol. 21, no. 11, 2019, doi: 10.1007/s11920-019-1095-z.
- [50] K. E. Ackerman *et al.*, “Oestrogen replacement improves bone mineral density in oligo-amenorrhoeic athletes: a randomised clinical trial,” vol. 53, no. 4, pp. 229–236, 2019, doi: 10.1136/bjsports-2018-099723.Oestrogen.
- [51] K. L. Cobb *et al.*, “The effect of oral contraceptives on bone mass and stress fractures in female runners,” *Med. Sci. Sports Exerc.*, vol. 39, no. 9, pp. 1464–1473, 2007, doi:

- 10.1249/mss.0b013e318074e532.
- [52] G. R. Strokosch, A. J. Friedman, S. C. Wu, and M. Kamin, “Effects of an Oral Contraceptive (Norgestimate/Ethinyl Estradiol) on Bone Mineral Density in Adolescent Females with Anorexia Nervosa: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study,” *J. Adolesc. Heal.*, vol. 39, no. 6, pp. 819–827, 2006, doi: 10.1016/j.jadohealth.2006.09.010.
- [53] L. Robinson, V. Aldridge, E. M. Clark, M. Misra, and N. Micali, “Pharmacological treatment options for low Bone Mineral Density and secondary osteoporosis in Anorexia Nervosa: A systematic review of the literature,” pp. 87–97, 2020, doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.05.011.Pharmacological.
- [54] R. S. Legro *et al.*, “Randomized controlled trial of preconception interventions in infertile women with polycystic ovary syndrome,” *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 11, pp. 4048–4058, 2015, doi: 10.1210/jc.2015-2778.