

Alteraciones del eje reproductivo por enfermedades crónicas o sistémicas, sustancias tóxicas y drogas ilícitas.

Inés de la Parra', Doctora en Medicina

*Docente autorizado de Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.
A cargo Sección Adolescencia-Endocrinología. Hospital Italiano de Buenos Aires.*

*Silvia Oizerovich, Docente adscripta de Ginecología. Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires
A cargo Sección Infanto Juvenil, División Ginecología Hospital I. Pirovano, Buenos Aires Argentina*

*M. Eugenia Escobar de Fernández, Médico de la Sección Adolescencia, Servicio Ginecología.
Hospital Bernardino Rivadavia. Buenos Aires. Argentina*

1- Correspondencia a: Rosario 380, 9° piso (1424). Bs. As. Argentina - E-mail: inésdelaparra@argentina.com

RESUMEN

El objetivo de esta revisión es evaluar un grupo de enfermedades crónicas y su repercusión sobre el eje reproductivo, lo mismo que la acción deletérea que presentan el uso de diferentes sustancias tóxicas, y finalmente la acción sobre el ciclo menstrual del consumo de drogas ilícitas.

En varias de estas enfermedades crónicas, el común denominador sería la desnutrición con la pérdida de peso que conlleva la enfermedad, y finalmente la amenorrea; en otras la misma enfermedad tendría una acción directa sobre el hipotálamo o el ovario, la cual sería la causa de la alteración menstrual.

ABSTRACT

In this review we evaluate the impact on the reproductive axis of a group of chronic diseases as well as the effect of toxic substances and illegal drugs on the menstrual cycle.

In some of these diseases, the common denominator is malnutrition and weight loss related to the disease, that finally leads to amenorrhea; in others, the cause of the menstrual disturbance is a direct effect of the disease on the hypothalamus or the ovary.

It is important to emphasize that sometimes cycle disturbance is the first manifestation of a systemic disease, being important to perform

RESUMO

O objetivo desta revisão é avaliar um grupo de enfermidades crônicas e sua repercussão sobre o eixo reproductivo, a ação deletérea em decorrência do uso de diferentes substâncias tóxicas e, finalmente, a ação sobre o ciclo menstrual pelo consumo de drogas ilícitas.

Em várias destas enfermidades crônicas, o denominador comum seria a desnutrição associada a perda de peso que leva a enfermidade e finalmente a amenorréia. Em outros a mesma enfermidade tenderia a uma ação direta sobre o hipotálamo e o ovário, principal causa da alteração menstrual. É importante salientar,

Es importante remarcar, que a veces el trastorno menstrual es la primera manifestación de una enfermedad sistémica, siendo valioso poder realizar estudios diferenciales para realizar un diagnóstico precoz.

El tratamiento en estas pacientes con enfermedades crónicas, como los consumidores de sustancias tóxicas e ilícitas, debe ser realizado por un equipo interdisciplinario con enfoque bio-psicosocial, debiendo incluir también en este tratamiento al grupo familiar.

the necessary studies to make a prompt diagnosis.

Treatment of patients affected with chronic diseases, as well as substance abusers needs to be done by an interdisciplinary team, with a bio-psicosocial approach including the family group.

que às vezes o transtorno menstrual é a primeira manifestação de uma enfermidade sistêmica e por isso a realização de estudos diferenciais para um diagnóstico precoce é valiosa.

O tratamento nestas pacientes com enfermidades crônicas, como as consumidoras de substâncias tóxicas e ilícitas, deve ser realizado por uma equipe interdisciplinar com enfoque bio-psicosocial, devendo incluir também neste tratamento o grupo familiar.

Introducción

Las enfermedades crónicas se definen como aquellas que presentan invalidez permanente o residual por una alteración patológica irreversible, o aquella que requiere períodos de supervisión, observación, atención y/o rehabilitación prolongada.

La cronicidad de la enfermedad y su impacto sobre la paciente y la familia, resultan más significativas que el carácter específico del proceso patológico. Existirían problemas comunes a todas las enfermedades crónicas, mas allá de la problemática individual.

Dentro de estas patologías que ponen en riesgo la vida de la paciente, también se plantea en muchos adolescentes y adultos jóvenes el futuro reproductivo de los mismos, pues cualquier enfermedad, tanto aguda como crónica, así como algunos tratamientos que se utilizan, pueden provocar alteraciones en la función del eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) en forma reversible o irreversible.

El objetivo de esta revisión es evaluar un grupo de enfermedades crónicas y su repercusión sobre el eje reproductivo, la acción deletérea que pre-

sentan el uso de diferentes sustancias tóxicas y, finalmente, la repercusión sobre el ciclo menstrual del consumo de drogas ilícitas.

ENFERMEDADES SISTEMICAS CRONICAS	
1- Fibrosis Quística.	
2- Enfermedades gastrointestinales.	
3- Insuficiencia renal crónica (IRC) y transplante renal.	
4- Insuficiencia hepática y transplante hepático.	
5- Enfermedades infecciosas. • SIDA • Virus, bacterias, parásitos.	
6- Enfermedades inmunológicas: • Lupus Eritematoso.	
7- Enfermedades endocrinas: • Diabetes Mellitus .	
8- Enfermedades mentales: • Depresión.	

1- FIBROSIS QUISTICA

Esta enfermedad autosómica recesiva letal es más frecuente en la población caucásica portadora del "gen lq". Es una enfermedad hereditaria, crónica y progresiva, caracterizada por anormalidad de la función glandular exocrina.

La frecuencia de la enfermedad varía desde 1/500 en Amish (Ohio) hasta 1/90.000 en orientales hawaianos. En la población blanca de E.E.U.U., la enfermedad ocurre en 1/16.000 a 1/2000 nacidos vivos. La frecuencia del gen en estadounidenses blancos es de 1/20⁽¹⁾.

Con los avances en su tratamiento, los pacientes logran vivir la adolescencia y llegar a la adultez. Pocos han sobrevivido más de 20 años.

Más del 98% de los hombres son infértiles (ausencia o defectos de conductos deferente, epidídimo y vesículas seminales).

En las mujeres se observa un retraso puberal de dos años con respecto a los controles, y al llegar a la menarca presentan buen ritmo menstrual en tanto su estado nutricional permanece adecuado (afectaría más la desnutrición que la enfermedad en sí). La amenorrea se presenta cuando el porcentaje de grasa corporal desciende por debajo del 18-22%, como consecuencia de una disminución en la pulsatilidad de las gonadotrofinas. Si no son tratadas, la hipoestrogenemia puede derivar en pérdida de masa ósea. Debe insistirse en mejorar el componente nutricional.

También se ha observado la presencia de un moco cervical anormal en mujeres con la enfermedad.

Estas pacientes pueden embarazarse y tener hijos sanos, pero el riesgo materno y fetal está en función de la extensión de la enfermedad pulmonar y sus complicaciones⁽¹⁾.

2- ENFERMEDADES GASTROINTESTINALES

Enteritis Regional: (defecto de función de la mucosa)

Enfermedad inflamatoria activa que perturba la función de las células de la mucosa. Hay gran depleción de proteínas y se acompaña de anemia marcada, eritrosedimentación acelerada y sangre oculta en materia fecal. Produce desnutrición y amenorrea.

Síndrome de Mala Absorción:

Esta entidad está asociada a distensión abdominal, esteatorrea e hiponatremia, con gran pérdida de peso. En general la amenorrea se instala al final del descenso de peso.

Enfermedad Celíaca:

Pérdida de peso. Esteatorrea. Se debe medir grasa en materia fecal. La desnutrición lleva a la amenorrea.

Enfermedad de Crohn:

Dolor abdominal (cólicos), diarrea, pérdida de peso, tumor palpable (por lo general en el cuadrante inferior derecho del abdomen), fiebre, fístulas internas y externas. Enterorragia y abscesos intra-abdominales.

En la adolescencia se observa la detención del desarrollo puberal y en las mujeres, la amenorrea e infertilidad en los casos más graves con actividad crónica de la enfermedad.

Colitis Ulcerosa:

Predomina la diarrea, enterorragia, dolor abdominal, fiebre y pérdida de peso. Las adolescentes y mujeres en madurez sexual presentan las mismas características que la enfermedad de Crohn.

3- INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA Y TRANSPLANTE RENAL

Según los datos publicados por la Asociación Europea de Diálisis y

Transplante (EDTA) los casos terminales de IRC en niños y adolescentes oscilan entre 1.5 y 3 por un millón de habitantes, siendo la mayor prevalencia en los niños de los países con índice de desnutrición más elevados⁽²⁾. La fisiopatología del hipogonadismo en la insuficiencia renal crónica (IRC) es compleja.

El retraso puberal es frecuente en niños y niñas con esta patología, existiendo también un retraso en la edad ósea. Muchos factores están involucrados, pero el mecanismo de esta alteración es la disfunción hipotálamo-hipofiso-gonadal.

La anormalidad de la secreción de gonadotrofinas estaría ocasionada por la uremia y por los bajos niveles de albúmina, siendo también importante la severa malnutrición que presentan estas pacientes. No se ha comprobado la alteración en la capacidad de esteroideogénesis ovárica.

También estaría presente, como parte de esta disfunción, el descenso del factor de crecimiento IGF-1. Algunos autores sugieren que las pacientes con insuficiencia renal crónica tienen una resistencia periférica a la hormona de crecimiento y a IGF-1, pudiendo ésto jugar un rol en el desarrollo puberal⁽³⁾.

Hay datos controvertidos con respecto a la secreción de gonadotrofinas en respuesta a la GnRH, observándose una exagerada producción de LH-FSH. Estos niveles altos de gonadotrofinas retornan a la normalidad luego del transplante.

Hay estudios que sugieren que la esteroideogénesis en los ovarios prepuberales no estarían afectados en IRC⁽⁴⁾.

También se especula que la disfunción hipotálamo-hipofisaria en prepuberes con IRC podría también estar vinculada a la malnutrición secundaria⁽⁴⁾.

En pacientes con insuficiencia renal crónica postmenarca, el desarrollo de

la insuficiencia renal y progresión a la falla renal pueden ser monitoreados por el deterioro de la ciclicidad menstrual normal a los ciclos irregulares o la amenorrea. Con el inicio del tratamiento y la normalización de la uremia, ya sea por diálisis o trasplante, el ritmo menstrual se normaliza paralelamente a los niveles de creatinina. El ciclo menstrual puede presentar un patrón anovulatorio con sangrado irregular, ser ovulatorio regular y también la combinación de ambos⁽⁵⁾. La alteración de la regularidad menstrual en la insuficiencia renal se debe a la inhibición central de liberación de gonadotropinas, causando disminución de la secreción de estrógenos por el ovario. A medida que la enfermedad progresa, se instala un hipogonadismo hipogonadotrófico y amenorrea.

Los niveles de prolactina se elevan debido al aumento de su producción (falta de inhibición hipotalámica) y a la disminución de su clearance, lo que deriva en una mayor supresión gonadotrófica. El proceso revierte totalmente al normalizarse los niveles de uremia luego del trasplante renal.

La fertilidad disminuye en los pacientes con IRC: en las mujeres, los ciclos suelen ser anovulatorios y en los varones hay una alteración de la espermatogénesis, que afecta fundamentalmente a los estadios tardíos.

A la disfunción sexual pueden contribuir, además del hipogonadismo, factores vasculares, neurológicos y algunos tratamientos que los pacientes realizan. Con la diálisis persisten las alteraciones hormonales y la disfunción sexual, que incluso se puede agravar.

Factores como la duración de la diálisis previo al trasplante, la vitalidad del injerto, las lesiones neurológicas o vasculares provocadas durante la intervención quirúrgica, influyen en la función gonadal post trasplante⁽³⁾.

4- INSUFICIENCIA HEPATICA-TRANSPLANTE

La cirrosis hepática se asocia de forma característica a un hipogonadismo, cuya gravedad se relaciona con el grado de compromiso hepático y es independiente de la etiología de la cirrosis⁽⁶⁾, si bien la persistencia del consumo de etanol potencia las alteraciones.

Las gonadotropinas suelen estar elevadas, lo que sugiere una falla gonadal primaria, si bien en algunos casos podría existir un componente de hipogonadismo secundario, con gonadotropinas bajas y una respuesta disminuida de las gonadotropinas a la GnRH y al clomifeno.

En un trabajo realizado en Brasil, Parolin y col⁽⁷⁾ informaron que sólo las pacientes con cirrosis biliar primaria no presentaban alteraciones menstruales. El resto de las etiologías para insuficiencia hepática presentaba amenorrea de tres meses a varios años de duración, antes del trasplante. Una rápida recuperación del ritmo menstrual se observó con posterioridad al trasplante: 3.2 ± 1.2 meses y se observaron embarazos posteriores.

Madrosbacher en 1994, reportó que el eje hipotálamo hipófiso-gonadal puede recuperar su función tanto en hombres como en mujeres luego del trasplante hepático⁽⁸⁾.

5- ENFERMEDADES INFECCIOSAS

VIRUS-BACTERIAS-PARASITOS

Los virus pueden asociarse con ooforitis y falla ovárica precoz (FOP). Morrison en 1975, reportó 3 casos de ooforitis debido al virus de la parotiditis, con menopausia precoz. Rebar y Connolly en 1990, evaluando historias en pacientes que presentaban FOP, hallaron que el 3,5% tenían antecedentes de infección previa (vari-

cela, shigellosis o malaria).

Diferentes investigaciones reportan una incidencia de ooforitis del 3-7% adquirida durante un período de epidemia.

Moncayo en 1995 encontró ooforitis en pacientes que presentaban cytomegalovirus asociado a otras enfermedades autoinmunes como Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida (SIDA) o Linfoma.

Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

Las anomalías del ciclo menstrual en pacientes VIH positivas han sido caracterizadas en los últimos 10 años. Se han reportado tasas aumentadas de oligomenorrea y amenorrea secundaria en mujeres VIH positivas sin enfermedad SIDA, así como en aquellas con SIDA con gran pérdida de peso, en comparación con las que tienen peso normal o levemente descendido. También se observan estos síntomas en pacientes con enfermedad catabólica severa que complica su infección VIH. También se ha descrito la asociación entre consumo de narcóticos, marihuana, alcoholismo crónico y alteraciones en la función menstrual y ovulación en estas pacientes portadoras del virus de inmunodeficiencia⁽⁹⁾.

Estas pacientes presentan diarreas por infecciones entéricas o Sarcoma de Kaposi en el intestino delgado con disminución de la concentración de zinc. Estas diarreas serían una de las causas de la pérdida de peso.

En un estudio presentado por Grinspoon y Klibansky, se reporta una prevalencia de 20% de amenorrea asociada a una disminución de la masa muscular y niveles bajos de estradiol⁽¹⁰⁾.

Ante esta enfermedad debemos hacer una diferencia entre las pacientes VIH positivas y aquellas que desarrollaron la enfermedad. La infección

por VIH por sí misma puede no ocasionar cambios en el ciclo menstrual. Chirgwin plantea que las variaciones en el ciclo menstrual (períodos mayores de seis semanas o amenorrea) de las pacientes VIH positivas se debe relacionar con el abuso de sustancias: heroína, cocaína, alcohol⁽¹¹⁾. Los resultados hallados en las pacientes con SIDA, en los diferentes estudios, son contradictorios. Esto se debe a:

- 1 - La presencia de enfermedades interrecurrentes, disminución de peso, abuso de sustancias
- 2 - El diferente estado de las pacientes: carga viral, recuento CD4
- 3 - Tratamientos que esté recibiendo la paciente.

Harlow, en un estudio sobre 1075 mujeres VIH positivas, con la confección de un calendario menstrual prospectivo señaló lo siguiente:

- 1 - Las mujeres VIH positivas presentan una pequeña alteración en el ciclo menstrual y a medida que la infección avanza, éste progresa.
- 2 - Las mujeres con CD4 menor a 200 células/mm³ tuvieron ciclos mayores a 40 días.
- 3 - Las mujeres con alta carga viral presentan ciclos variables, más cortos o más largos. Esto fue independiente del Índice de Masa Corporal (IMC), edad o utilización de sustancias. Debe quedar claro que la base del tratamiento de la amenorrea consiste en mejorar el estado general de la paciente y disminuir la carga viral aumentando el CD4. Los tratamientos ginecológicos apuntarán a la preservación del eje hipotálamo-hipofísico-gonadal y mantener el

nivel hormonal, hallándose las alteraciones de la función gonadal más frecuentemente en los estadios avanzados de la enfermedad⁽⁹⁾.

Con respecto al uso de métodos anticonceptivos se recomienda el método de barrera (condón) y la utilización de otro, por parte de la mujer, de máxima seguridad.

El tratamiento solo con contraceptivos hormonales combinados no es aconsejable porque puede incrementar el riesgo de HIV y aumentar la infección en el tracto genital bajo. También existiría la posibilidad de la interferencia de los anticonceptivos hormonales con las drogas retrovirales y otros medicamentos que pueda utilizar la paciente⁽¹²⁾.

En mujeres postmenopáusicas, con deficiencia estrogénica podría utilizarse la terapia hormonal de reemplazo, en esa forma también se protegería la masa mineral ósea.

También hay publicaciones que utilizan en estas pacientes terapia combinada estrógeno-andrógeno por el efecto anabólico de este último.

6- ENFERMEADES INMUNOLOGICAS

Lupus Eritematoso Sistémico (LES)

Es una enfermedad crónica, en la que tejidos y células sufren daño por el depósito de anticuerpos y complejos inmunitarios. El 90% se presenta en mujeres jóvenes en etapa reproductiva, aunque también afecta niños, varones y ancianos.

Más común en negros que en blancos, son también susceptibles las poblaciones de origen español y asiático.

Las tasas de fecundidad son normales en las pacientes lúpicas, pero es grande el índice de abortos espontáneos y mortinatos (30 a 50%), especialmente en las que tienen el anticoagulante lúpico, anticuerpos cardiolipina, o ambos. El lupus se puede

exacerbar en el primer trimestre del embarazo, o en las primeras 6 semanas después del parto⁽¹⁾.

El tratamiento con ciclofosfamida en el L.E.S. puede producir, según distintas series, una falla ovárica entre 1 y 59%.

Los mecanismos de toxicidad ovárica han sido investigados en animales. La administración de ciclofosfamida intraperitoneal reduce el número de folículos pequeños en el ovario de rata al 63%.

Los folículos en crecimiento son más vulnerables a los efectos citotóxicos de la droga.

Cuando una cohorte de folículos primarios es dañada por la droga, la producción de estrógenos disminuye. La disminución de los niveles de estradiol lleva a un aumento de FSH, lo cual acelera el desarrollo de nuevas cohortes de folículos primordiales y aumenta la sensibilidad de los mismos a la droga. Así continúa la destrucción folicular, que prosigue mientras dure la exposición a la ciclofosfamida⁽¹³⁾.

7- ENFERMEADES ENDOCRINAS

Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus es un síndrome clínico que resulta de la secreción deficiente de insulina que puede ser absoluta o selectiva. Se caracteriza por alteraciones importantes que afectan a los lípidos e hidratos de carbono, siendo una de las enfermedades metabólicas más frecuentes.

Existen dos formas: la Diabetes Mellitus tipo I o Diabetes Mellitus insulino dependiente (DMID) y la tipo II o Diabetes Mellitus no insulino dependiente (DMNID).

La DMID, es la forma menos frecuente (5-15%) pero más grave, siendo la etiología multifactorial (factores ambientales, alimentarios, virales, tóxicos, genéticos, etc.)

Existe el subtipo IA, que afecta a niños y adolescentes y el subtipo IB que se presentaría en mujeres entre los 40-60 años asociado a otras enfermedades autoinmunes.

La Diabetes Mellitus mal controlada, puede asociarse con crecimiento deficiente, infiltración grasa del hígado e infantilismo sexual (síndrome de Mauriac), probablemente debido a una desnutrición. Los adolescentes con diabetes mal controladas (aún cuando la falta de control sea marginal), generalmente presentan un grado de deficiencia del crecimiento y un retraso de la pubertad o irregularidades menstruales⁽¹⁴⁾.

En pacientes insulino-dependientes con buen control de su glucemia, la aparición de la menarca puede verse retrasada entre seis meses a un año.

Schroeder⁽¹⁵⁾, muestra en un estudio observacional de 93 adolescentes diabéticas insulino-dependientes entre los 10 y 18 años, que un 81% presentaba ciclos menstruales normales y 19% alteraciones menstruales, amenorrea y oligomenorrea, en menor proporción. También se observaron dos embarazos. Debe destacarse que los desórdenes menstruales se hallaron en aquellas pacientes donde la hemoglobina glicosilada estaba alterada.

Adcok⁽¹⁶⁾, en 24 adolescentes diabéticas vs. 24 controles, encontró una mayor incidencia de trastornos menstruales en pacientes con Diabetes tipo 1 (54% vs. 21%, p<0.01), siendo más frecuentes en la post-menarca.

Las anomalías menstruales son más frecuentes en adolescentes diabéticas (se han reportado hasta el doble que en los controles).

Se incluyen desde ciclos irregulares hasta amenorrea secundaria, fuertemente asociados a bajo índice de masa corporal y glucemias elevadas. El aumento de la insulino-resistencia

observada en la adolescencia puede predisponer a estas pacientes a un síndrome de poliquistosis ovárica.

Las irregularidades menstruales (amenorrea secundaria, oligomenorrea o sangrado persistente), son resultado de la anovulación. Esto puede ocurrir a causa de la inmadurez del eje HHG por efecto central de la diabetes, o como consecuencia de la menor conversión periférica de androstenediona a estrona en el tejido graso, en aquellos casos con bajo índice de masa corporal.

El desbalance estrógeno-progesterona favorece la pérdida de la ciclicidad menstrual normal. El tratamiento debe enfocarse a regular el control glucémico. Un peso adecuado y buen nivel de la glucemia son de gran ayuda para la regularización de los ciclos.

Puede utilizarse un suplemento con progesterona micronizada o sintética, como acetato de medroxiprogesterona, desde el día 15 al 25 del ciclo.

También es aconsejable realizar actividad física moderada.

8- ENFERMEDADES MENTALES

Depresión

En las últimas décadas los desórdenes mentales y específicamente la depresión, se han intensificado notablemente debido a: predisposición biológica del paciente, menor capacidad para tolerar el estrés, y mayores implicancias socioculturales en que el hombre está involucrado en los últimos años.

Según cifras de la OMS, la depresión unipolar es causa mayor de morbilidad en las mujeres.

Su prevalencia se estima entre el 8 al 12% de las mujeres adultas. La proporción mujer/hombre para esta afección es de por lo menos 2:1⁽¹⁷⁾.

En estas pacientes son frecuentes las alteraciones menstruales, como la amenorrea, quedando involucrados en la etiología de esta patología diversos neurotransmisores como también el eje gonadotrófico.

La activación de los sistemas adrenérgicos y serotoninérgicos ocurren en situaciones de estrés extremo. En es-

Cuadro1 • ALTERACIONES ENDOCRINAS

DEPRESION	
• Respuesta LH a LHRH	Normal
• LH basal	Disminuída
• Prolactina basal	Aumentada
• Respuesta Prol a TRH	Disminuída
• GH basal	Disminuída
• TSH o TRH	Aplanada
• Test supresión dexametasona	No supresora
El pronóstico es favorable, pues al mejorar la enfermedad psiquiátrica y suspender los psicofármacos se restablece el ciclo.	

tos casos se halla disminuída la secreción de serotonina, hay una hipersecreción del factor liberador de corticotrofina (CRF) en el sistema nervioso central (SNC), causando no sólo un estado de hipercortisolismo e hiperactividad del sistema nervioso simpático, sino también aumento de la beta endorfina y manifestaciones clínicas y bioquímicas que incluyen hipogonadismo, amenorrea, inhibición de la hormona de crecimiento y del eje tiroideo y leve inmunosupresión⁽¹⁸⁾.

También se ha observado en estudios con resonancia nuclear magnética en pacientes con depresión severa, un mayor aumento de volumen hipofisario que el grupo control de población, en pacientes entre 45-50 años. Este cuadro pone a las pacientes en riesgo de padecer osteoporosis, enfermedad cardiovascular, duplicando la probabilidad de muerte por cardiopatía isquémica debido a los efectos adversos del hipercortisolismo crónico en grasa visceral, metabolismo lipídico, resistencia a la insulina, coagulación sanguínea y tensión arterial. Las pacientes con depresión presentan pérdida de apetito, con disminución del tejido graso (desnutrición), por lo cual se halla menor conversión de androstenediona a estrona y menor concentración plasmática en los niveles de leptina. En los últimos 40 años ha habido un avance importante en el tratamiento de estas pacientes con el advenimiento de los psicofármacos.

La medicación utilizada en estas pacientes llevaría a un aumento en la secreción de prolactina y esta hiperprolactinemia iatrogénica actuaría a nivel hipotalámico inhibiendo la secreción del GnRH, no siendo aconsejable tratar la hiperprolactinemia iatrogénica.

Por lo tanto se evidencia una alteración en la estructura neuroendocrina, relacionada con la hiperactividad del

eje hipófiso-adrenal, siendo el mecanismo de estos trastornos, la realimentación del hipercortisolismo crónico sobre el sistema límbico del SNC.

9- IATROGENIA

Tóxicos Químicos

Los pesticidas son muy lipofílicos y biológicamente estables, de ahí su acumulación en el organismo. En este grupo se destacan pesticidas, fungicidas y herbicidas. Se han observado alteraciones menstruales en mujeres que consumen vegetales contaminados con PBC (bifenilo policlorinado). Asimismo se ha observado menopausia precoz en mujeres expuestas a pesticidas organofosforados. Esto podría ser el resultado de la aceleración de la atresia folicular, más que una alteración de las células germinales.

Muchos compuestos químicos, incluyendo DDT, PBCs y metoxicloro son estrogénicos y pueden actuar como estrógenos alterando los eventos progesteronales o como antagonistas estrogénicos débiles o parciales.

Solventes: el tolueno, ampliamente usado en tintorerías, puede inducir prolongación de los ciclos menstruales y menorragia en mujeres expuestas.

Metales pesados: incluyendo cadmio, mercurio y plomo, pueden ingresar por absorción dérmica, inhalación o la dieta. Su exposición está asociada con alteraciones menstruales y disminución de la fertilidad⁽¹⁹⁾.

Radiaciones Ionizantes.

Electromagnética.

Los efectos de la alta exposición a radiación ionizante son amenorrea e hipomenorrea. Esto ha sido comprobado después del accidente nuclear

de Chernobyl en 1986, con derrames de Cesio 137 y 134⁽¹⁹⁾.

Para la radiación electromagnética aún hay controversia sobre su peligro para la salud y particularmente el sistema reproductivo. Ampliamente utilizados en zonas industrializadas (campos eléctricos, líneas de alta tensión, luz fluorescente, electrodomésticos), son necesarios nuevos estudios para arribar a una conclusión final⁽¹⁹⁾.

Terapia Radiante

En el caso de la radioterapia, tanto la amplitud del campo de irradiación como la dosis y el fraccionamiento de la misma se relacionan con las alteraciones gonadales provocadas.

El tejido germinal ovárico es menos sensible que el testículo, siendo la dosis necesaria para que se produzca infertilidad entre 5 y 10 Gy.

Las dosis inferiores a 4 Gy no dan insuficiencia ovárica prematura⁽²⁰⁾. El daño es más frecuente en mujeres en edad superior a 40 años.

El umbral de compromiso irreversible de las mujeres jóvenes se establece en 20 Gy, en las de edad superior a 50 años se estima en 6 Gy. Tibaude y col 1992, refiere que el embarazo concebido luego de quimioterapia o irradiación no incrementa el riesgo de anomalías congénitas, sin embargo, el embarazo luego de la irradiación pélvica tiene una alta tasa de abortos espontáneos por los posibles efectos adversos sobre el endometrio.

La supresión ovárica para preservar folículos antes de la irradiación no otorga beneficios.

En contraste, la trasposición quirúrgica del ovario por vía laparoscópica previa a la irradiación disminuye la toxicidad provocada por la radioterapia.

La criopreservación de tejido ovárico obtenido mediante biopsia laparos-

cópica puede resultar eficaz en el mantenimiento de la fertilidad⁽²¹⁾. La conservación de tejido ovárico es otra alternativa ya que puede ser reimplantado en la cavidad pelviana una vez que el tratamiento quimioterápico o radioterápico culmina.

El éxito del tratamiento del procedimiento permite que las mujeres conciban con sus propios oocitos en el momento deseado. Además, el tejido es una fuente de hormonas sexuales en circunstancias en las que la terapia de reemplazo es indefectiblemente necesaria⁽²²⁾.

Radford J.A. en 1996 inicia un estudio con la finalidad de evaluar la tolerancia y eficacia del reimplante de tejido ovárico autólogo para restituirles la función gonadal a mujeres tratadas con dosis altas de quimioterapia por linfoma Hodgkin y no Hodgkin.

En 1999⁽²²⁾ consideraron la posibilidad del primer reimplante ovárico; la ooforectomía se realizó por laparoscopia y en condiciones estériles se separó la corteza del ovario del estroma y se cortaron tiras de 0.5 a 1 cm. Cada una de ellas se colocó en un vial y se mantuvo con solución especial de nitrógeno líquido.

La laparoscopia en el momento del reimplante mostró una cavidad peritoneal sin alteraciones colocándose, una tira de tejido en el ovario que había quedado y la otra en el peritoneo, realizándose controles hormonales cada semana. Se demostró que el procedimiento puede ser llevado a cabo satisfactoriamente con recuperación funcional al menos temporalmente. Todavía faltan mayores investigaciones que posibiliten una recuperación más prolongada y asegure una mejor evolución⁽²²⁾.

Byrne (1992)⁽²³⁾, estudiando 1067 mujeres tratadas por cáncer antes de los 20 años, encontró que entre los 21 y 25 años el riesgo de menopausia aumentó 27 veces para las muje-

res tratadas con irradiación por debajo del diafragma y quimioterapia con agentes alquilantes. A los 31 años de edad, un 42% de las mismas habían alcanzado la menopausia en comparación con 5% del grupo control.

El uso creciente de radiación y quimioterapia junto con la tendencia a retrasar el nacimiento de hijos, sugiere que estas pacientes deben conocer su menor expectativa de fertilidad para que puedan planificar en consecuencia su familia⁽²³⁾.

Tabaco

El humo de cigarrillo contiene gran variedad de toxinas que, se ha demostrado, afecta diferentes niveles de la función reproductiva de animales de laboratorio, entre ellos, el eje hipotalámico hipofisario, testículos, ovarios y útero. Este hábito está asociado, en la mujer, con menor nivel de estrógenos circulantes y menopausia temprana. Las mujeres que fuman 20 o más cigarrillos al día suelen estar en menopausia unos dos años antes que las no fumadoras. Al parecer, ésto sería el resultado de una depleción ovocitaria acelerada, fenómeno que ya ha sido comprobado en los roedores expuestos a los benzopirenos⁽²⁴⁾.

Matikainen plantea que los hidrocarburos policíclicos aromáticos (PAHS) como el humo del tabaco e hidrocarburos derivados de la combustión de las naftas, producen la destrucción de ovocitos y falla ovárica precoz (demostrado en ratones de laboratorio)⁽²⁵⁾. El mecanismo sería la activación de factores de transcripción que inducirían la apoptosis celular.

Los estudios realizados sobre el hábito de fumar y la ciclicidad menstrual indican que las fumadoras tienen mayor riesgo de amenorrea secundaria, mayor sangrado y niveles estrogénicos significativamente menores en la fase lútea al ser comparadas

con las no fumadoras. Estos efectos se verían resaltados en fumadoras de más de un paquete diario.

La acción de la nicotina fue fehacientemente comprobada en animales. En estos estudios⁽²⁶⁾ se demuestra que la nicotina actúa por sí misma o por el aumento de vasopresina, lo que disminuye la secreción de GnRH y LH. También se demostró que la nicotina por sí sola disminuye los valores de LH en forma dosis dependiente, ya sea retardando, acortando o suprimiendo el pico de LH en ratas proestro. En las mujeres de aproximadamente 35 años, el nivel de FSH el día 3 del ciclo es aproximadamente 25% más alto en fumadoras que en las no fumadoras.

A nivel gonadal, los componentes del cigarrillo pueden inhibir la actividad aromatasa de la granulosa ovárica. Los hidrocarburos aromáticos policíclicos que contiene el tabaco inducen la enzima citocromo P450, pudiendo alterarse la producción de esteroides sexuales. Este mecanismo podría explicar los niveles estrogénicos bajos (específicamente estradiol, estrona y estriol urinario) en fumadoras⁽¹⁴⁾.

En un estudio realizado en Finlandia sobre un total de 2198 mujeres embarazadas, Suonio (1990) observó que el tabaquismo materno se halla vinculado a infertilidad, acentuándose en el grupo de mayor edad⁽²⁷⁾.

El autor concluye que habría dos clases de acciones resultantes del hábito de fumar: las que inhiben la concepción y las que destruyen el embrión en desarrollo. Las madres adolescentes que fuman durante el embarazo tienen mayor riesgo de tener un hijo de bajo peso, un parto prematuro o muerte perinatal.

Alcoholismo

Se ha calculado que alrededor del 30% de la mortalidad adulta prematura se debe al efecto de solo dos

substancias: el alcohol y el tabaco. También existe una relación estrecha entre el consumo de alcohol en la adolescencia y el uso de drogas ilícitas, como los patrones patológicos del consumo de alcohol en la edad adulta⁽²⁾.

El alcoholismo crónico en las mujeres, independientemente del deterioro físico y mental que provoca, ha sido asociado a infertilidad, inhibición de la ovulación, alteraciones menstruales y desarrollo de menopausia precoz. Se demostró en animales que el alcohol provoca una inhibición del pico de LH de mitad del ciclo, bajos niveles de estrógenos y progesterona como también ausencia de cuerpo lúteo⁽²⁸⁾.

USO DE DROGAS ILICITAS

La evidencia hasta el momento indica que los efectos de las drogas sobre el sistema reproductivo pueden ser reversibles y transitorios. La exposición en la niñez o adolescencia puede causar daño más duradero y potencialmente permanente, ya que las drogas interfieren con la maduración del eje hipotálamo-hipofisogonadal⁽¹⁹⁾.

Marihuana: Es la droga más frecuentemente usada en la adolescencia y se asocia al tabaco y al alcohol, no en su reemplazo. Generalmente va acompañado de pérdida de energía, memoria, apatía y problemas de concentración. Puede causar dependencia física. La madre que usa marihuana durante el primer mes de lactancia puede impedir el desarrollo motor (control del movimiento muscular) del bebé. Las alteraciones en el sistema reproductivo incluyen inhibición de la ovulación y alteración de la ciclicidad menstrual debido a modificaciones en la secreción de FSH, LH y prolactina. También se

observa pérdida de apetito que lleva a la desnutrición.

Cocaína: Es una de las drogas activas más potentes. No se han hecho estudios sobre su acción sobre el sistema reproductivo en humanos, pero los experimentos en animales demuestran que altas dosis de cocaína inhiben la liberación de LH y disminuyen los niveles de prolactina, lo que podría resultar del bloqueo de la recaptación de norepinefrina y dopamina por esta droga. La cocaína es un fuerte estimulante del sistema nervioso central que obstaculiza el proceso de reabsorción de dopamina, el mensajero químico relacionado con el placer y el movimiento.

El uso durante el embarazo se ha asociado a un aumento en el riesgo de aborto o de desprendimiento prematuro de placenta normalmente inserta, siendo cada vez más frecuente el síndrome de abstinencia en los recién nacidos de consumidoras. Los síntomas más severos pueden llevar a la paranoia, violencia e ideas de suicidio.

Heroína, morfina y sus derivados: Disminuyen los niveles de FSH y LH significativamente, lo que ocasiona infertilidad, menstruaciones irregulares, amenorrea (hasta en 60% de las adictas), y disminución del deseo sexual. Estos efectos podrían ser mediados por la interacción de una molécula R delta-4, que tiene beta endorfina como ligando endógeno. La inhibición de LH podría deberse a una alteración de las neuronas hipotalámicas que regulan la liberación de gonadotrofinas. El ritmo menstrual se normaliza en ex adictas⁽²⁸⁾.

El consumo crónico lleva a anorexia, pérdida de peso y desnutrición. A nivel de la fertilidad, puede ocasionar abortos espontáneos y peso bajo en los recién nacidos. También se ob-

serva síndrome de abstinencia en el bebé (irritabilidad, dificultad para alimentarse y convulsiones).

CONCLUSIONES

El enfoque del tratamiento tanto en pacientes con enfermedad crónica o por uso de sustancias tóxicas o drogas ilícitas, debe realizarse con una concepción bio-psicosocial.

Debe ser enfocado no sólo la enfermedad en sí, sino también el paciente desde el punto de vista biológico y psicosocial, lo mismo que el grupo familiar. El grupo terapéutico, en el que puede estar incluido el ginecólogo en muchos casos, va a dar más consistencia para realizar un enfoque integral de estas patologías, permitiendo la comprensión de la enfermedad, como los procesos continuos con hitos y demandas que estas pacientes presentan.

Muchas veces la alteración menstrual es el primer detonante para sospechar la existencia de una enfermedad crónica o generalizada, en muchos de estos casos la enfermedad crónica va asociada a la desnutrición y como consecuencia se produce la alteración menstrual. Es importante, independientemente del tratamiento de la enfermedad de base, poder mantener en estas pacientes un buen estado nutricional.

BIBLIOGRAFIA

- 1- **Harrison.** Principios de Medicina Interna. Mc Graw Hill. Interamericana XI Ed. 1989. Tomo II 1336-1339.
- 2- **Silver T. y col.** Manual de Medicina de la adolescencia OPS Serie Paltex. 1992, N°20. 584.
- 3- **Isidro M.L. y col.** Alteraciones gonadales por enfermedades metabólicas y sistémicas y factores medio ambientales. Actualizaciones en endocrinología. Gonadas Mc Graw Hill Interamericana 2001, 229-242.
- 4- **Castellano M. y col.** Hypothalamic pituitary gonadal function in prepubertal boys and girls with chronic renal failure. J. Pediatric. 1993, 122:46-51.
- 5- **Holley J. Schmidt et al.** Gynecologic and reproductive tissues in women on dialysis. Am. J. Kidney Dis. 1997, 29(5):685-90.
- 6- **Kaymakoglus S. et al.** Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis. J. Gastroenterol. 1995, 30:745.
- 7- **Parolin M.** Normalization of menstrual cycles and pregnancy liver transplantation. Gastroenterol. 2000, 37: 3-6
- 8- **Madrosbacher S. et al.** Andrological status before and after transplantation. J. Urol 1994 151:1251.
- 9- **Sha N.N et al.** Menstrual symptoms in women infected by the human immunodeficiency virus. Obstet Gynecol. 1994, 83:397.
- 10- **Grinspoon S. et al.** Body composition and endocrine function in women with AIDS. J. Clin Endocrin Metab. 1997, 82: 1332-7.
- 11- **Chirgwin K. et al.** Menstrual function in human immunodeficiency virus-infected women without acquired immunodeficiency syndrome. J. of acquired immune deficiency syndromes and human retrovirology. 1996,12:489.494.
- 12- **Joan C. Lo and Morris Schambelan.** Reproductive function in human immunodeficiency virus infection. The Journal of Clinical endocrinology Methabolism 2001, 86: 2338-2343.
- 13- **Chichiw mok et al.** Risk factors for ovarian failure in patients with systemic lupus erythematosus receiving cyclophosphamide therapy. Arthritis Rheumatism. 1998, 5: 83.87.
- 14- **Yen S, y col.** Endocrinología de la reproducción. 4ta edición. Ed. Panamericana 2001.
- 15- **Schroeder B. Sanfilippo J. et al.** Correlation between glycemia control and menstruation in diabetic adolescent. J. Reprod Med. 2000, 51: 1-5.
- 16- **Adcock C, Perry L. et al.** Menstrual irregularities are more common in adolescents with type I diabetes: Association with poor glycemic control and weight gain. Diabet Med. 1994,11:465-470.
- 17- **Chrousos G et al.** Interactions between the hypothalamic pituitary adrenal axis and the female reproductive system: clinical implication. Annals of Internal Med. 1998, 129:229-240.
- 18- **Thomas Serrano P. y col.** Transtornos afectivos y bulimia nerviosa. Transtornos de la alimentación. Turon Gill Masson. 1997. 167.
- 19- **Board on environmental studies and toxicology.** Evaluating chemical and other agent exposures for reproductive and developmental toxicity subcommittee on toxicology, National Research Council National Academy Press. 2002
- 20- **Ootiid, TTS et al.** Gonadal status and reproductive function following treatment for Hodgkin's disease in childhood. Int. J. Radiat Oncol Biol Phys. 1990, 19: 873-880.
- 21- **Donnes J. Bassip S.** Indications for cryopreservation of ovarian tissue. Hum. Reprod. Update 1998, 4: 248-259.
- 22- **Radford J.A. et al.** Orthotopic reimplantation of cryopreserved ovarian cortical strips after high-dose chemotherapy for Hodgkin's lymphoma. Lancet 2001, 357: 1172-1175.
- 23- **Byrne. et al.** Premature menopause in long term survivors of adolescent cancer. Am Journal Obstet. Gynecol. 1992. 166:788-793.
- 24- **Huges E.G. y Brennan B.G.** Does Cigarette Smoking Impair Natural or Assisted Fecundity?. Fertil Steril 1996, 66: 679-689.
- 25- **Matikainen T. et al.** Aromatic hydrocarbon receptor driven bax gene expression is required for premature ovarian failure caused by biohazardous environmental chemicals. Nat. Genet. 2001, 28:300-301.
- 26- **Zavos P. Et al.** Impact of cigarette smoking on human reproduction: its effects on man and female fecundity. Technology. 1999, 6:9-16.
- 27- **Suonio S et al.** Smoking does affect fecundity. European Journal of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Biology. 1990, 34: 89-95.
- 28- **National Institutes of Health.** National Institute for Drug Abuse (NI-DA). Bethesda 10/2001