

# Trastornos médicos y ciclo menstrual

Dr. Eduardo Reyna-Villasmil.<sup>1</sup>

## RESUMEN

*Los ciclos menstruales son producto de la compleja interacción entre varios sistemas. Aunque un gran número de anomalías menstruales son de origen ginecológico, un grupo significativo se debe a trastornos médicos subyacente o al tratamiento de estos. Las alteraciones endocrinas son la mayoría de las causas no ginecológicas de alteraciones menstruales. Las patologías tiroideas, hiperprolactinemia, hiperplasia suprarrenal congénita y diabetes mellitus alteran de diferentes maneras al ciclo menstrual normal. Es conocido que los trastornos de la coagulación como trombocitopenia y enfermedad de von Willebrand, aun en sus formas más leves, causan sangrados abundantes y/o prolongados. Enfermedades crónicas, como insuficiencia renal o hepática, también pueden ser responsables, por varios mecanismos, de las alteraciones menstruales. De igual forma, el tratamiento de esquizofrenia y epilepsia también puede predisponer a las pacientes que los utilizan estos tratamientos a diversas condiciones que producen alteraciones endocrinas.*

**Palabras clave:** Ciclo menstrual, Trastornos médicos, Menstruación irregular

## SUMMARY

*Menstrual cycles are a product of complex interaction between several systems. Although a large number of menstrual abnormalities are of gynecological origin, a significant group is due to underlying medical disorders or treatment of these. Endocrine alterations are the most non-gynecological causes of menstrual disorders. Thyroid pathologies, hyperprolactinemia, congenital adrenal hyperplasia, and diabetes mellitus alter normal menstrual cycle in different ways. It is known that coagulation disorders, such as thrombocytopenia and von Willebrand disease, even in their milder forms, cause menorrhagia. Chronic diseases, such as kidney or liver failure, may also be responsible, by various mechanisms, for menstrual disorders. Similarly, the treatment of schizophrenia and epilepsy can also predispose patients who use these treatments to various conditions that produce endocrine disorders.*

**Keywords:** Menstrual cycle, Medical disorders, Irregular menstruation.

## INTRODUCCIÓN

El ciclo menstrual está determinado por la compleja interacción entre factores endocrinos, función hipotalámica y sistema hemostático. Cualquier condición médica que afecte el funcionamiento normal de cualquiera de estos tendrá un efecto sobre el ciclo menstrual. Condiciones médicas de distintas causas tienen marcados efectos en cada uno de los sistemas y factores. Por lo tanto, varios trastornos médicos pueden producir anomalías menstruales (1,2).

La mayoría de las alteraciones menstruales son secundarias a alteraciones ginecológicas de origen uterino y endometrial. Entre el resto de las alteraciones, una proporción significativa tiene trastornos endocrinos subyacentes y el resto, alguna condición médica crónica.

## CICLO MENSTRUAL

El ciclo menstrual normal requiere la coordinación del hipotálamo, hipófisis y ovarios. La hormona liberadora de gonadotropina se secreta de forma pulsátil desde el hipotálamo, estimulando la liberación de la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante de la hipófisis anterior (3).

<sup>1</sup>Doctor en Medicina Clínica. Especialista en Ginecología y Obstetricia. Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo. Estado Zulia.

Durante la fase folicular, se produce un crecimiento progresivo del folículo ovárico. La secreción de estrógeno aumenta, al principio en forma gradual y luego de forma exponencial en los 5-6 días previos a la ovulación. Por otro lado, la fase lútea se caracteriza por producción de estrógenos y progesterona por el cuerpo lúteo. La vida útil del cuerpo lúteo es aproximadamente de 12 días. Si la fertilización del óvulo no ocurre, el cuerpo lúteo involuciona, las concentraciones de estrógeno y progesterona disminuyen drásticamente y se produce la menstruación. Las concentraciones decrecientes de hormonas ováricas actúan sobre la respuesta de retroalimentación del eje hipotálamo-hipófisis y comienza un nuevo ciclo de estimulación ovárica (3).

### **HIPERPROLACTINEMIA**

La hiperprolactinemia puede ser el resultado de la producción excesiva de prolactina a partir de un adenoma hipofisario o de la reducción de la cantidad de dopamina que llega desde el hipotálamo. La dopamina tiene efectos inhibidores sobre la secreción de prolactina (4,5). Los tumores que afectan el tallo hipofisario y/o el hipotálamo pueden interrumpir el flujo de dopamina.

La hiperprolactinemia también puede acompañar a otros problemas médicos. El hipotiroidismo primario puede aumentar la secreción de prolactina o reducir su depuración (6). De forma similar, 20 % - 25 % de los pacientes con síndrome de Cushing presentan hiperprolactinemia, debido a la producción de hormona adrenocorticotropa y prolactina por el tumor (7).

Las anomalías menstruales causadas por la hiperprolactinemia pueden deberse a alteración de la función ovárica o reducción de la producción de hormona liberadora de gonadotropina en respuesta a la actividad de dopamina (4). Existe un espectro de manifestaciones desde las elevaciones leves de las concentraciones de prolactina que dan lugar a alteraciones de la fase lútea (8) hasta los casos con elevaciones mayores en las que se observan anovulación, amenorrea e hipoestrogenismo (4, 5). Por lo tanto, las pacientes pueden presentar subfertilidad, ciclos menstruales infrecuentes, amenorrea secundaria y, ocasionalmente, amenorrea primaria.

El diagnóstico se puede hacer cuando se detectan elevaciones en las concentraciones de prolactina. El estrés y el ejercicio físico intenso afectan las concentraciones, por lo que deben ser considerados antes de tomar una muestra de sangre. Un valor anormalmente aumentado debe confirmarse con una segunda toma de muestra (9). Si las concentraciones persisten elevadas con manifestaciones clínicas como galactorrea y amenorrea, se puede considerar la exploración con resonancia magnética de cráneo para descartar lesiones hipofisarias o hipotalámicas (10).

### **ACROMEGALIA / GIGANTISMO**

El aumento de la secreción de hormona de crecimiento antes del final de la pubertad produce gigantismo y después de la pubertad da lugar a la aparición de acromegalia. El gigantismo es una condición extremadamente rara; sin embargo, la acromegalia es una enfermedad que se estima tiene una prevalencia de 40 casos / 1 000 000 habitantes y una incidencia de unos 4 o 5 casos/1000 habitantes por año. Es más frecuente diagnosticarla entre los cuarenta y los sesenta años, pero puede aparecer en adolescentes o en la tercera edad (11). La edad media de presentación en mujeres es de 44 años (11,12). La causa más común es un adenoma secretor de la hormona de crecimiento de la hipófisis anterior (13).

Las características clásicas de la acromegalia son mandíbula protuberante, rasgos faciales toscos, surcos nasolabiales profundos, manos y pies grandes. El exceso de hormona de crecimiento también causa hiperestimulación de las estructuras epidérmicas que pueden dar como resultado hirsutismo y piel aceitosa - seborreica. La irregularidad menstrual es común en mujeres con acromegalia con una prevalencia estimada de 50 % - 75 % y en ocasiones es la manifestación inicial (11,12).

La deficiencia de gonadotropina secundaria al efecto de la lesión tumoral es la causa de las alteraciones menstruales en la mayoría de los casos (14). Las pacientes con tumores de gran tamaño desarrollan hipoestrogenismo, amenorrea o ciclos menstruales infrecuentes, lo cual se agrava por la hiperprolactinemia que se ha demostrado

en cerca del 40 % de las mujeres con diagnóstico de acromegalia (15). La hiperprolactinemia secundaria puede ser el resultado de la compresión del tallo hipofisario (afectando la circulación de la dopamina) o la producción conjunta de prolactina por el tumor.

Se ha encontrado que los pacientes con tumores más pequeños y con producción suficiente de estrógeno tienen ovarios poliquísticos como características clínicas y bioquímicas (12), junto a la presencia de ciclos menstruales infrecuentes, aumento de la concentración de testosterona libre y respuesta exagerada a la estimulación con hormona liberadora de gonadotropina (14). Se considera que estas manifestaciones se producen por efectos de la insulina o del factor de crecimiento similar a insulina sobre los ovarios o por la resistencia a la insulina asociada que acompaña a la acromegalia (16).

La prueba de detección más precisa para el exceso de la hormona del crecimiento es la determinación de las concentraciones séricas de factor 1 de crecimiento similar a insulina. A diferencia de la hormona del crecimiento, las concentraciones séricas de factor 1 de crecimiento similar a insulina, no fluctúan en forma horaria, ni se asocian con ingesta de alimentos, ejercicio o sueño, sino que reflejan la secreción de hormona de crecimiento durante las horas o días previos (17). El diagnóstico se confirma al demostrar que no existe supresión de la secreción de la hormona del crecimiento después de la sobrecarga de glucosa.

## **SÍNDROME DE CUSHING**

El síndrome de Cushing es cuatro veces más común en mujeres que en hombres y las alteraciones menstruales se demuestran en 69 % - 84 % de las pacientes, siendo los más comunes, amenorrea o ciclos menstruales infrecuentes (18-20). Los signos y síntomas del síndrome de Cushing pueden ser similares a los del síndrome de ovario poliquísticos. La obesidad, los ciclos menstruales infrecuentes, el hirsutismo (en respuesta al aumento de las concentraciones de andrógenos) y la respuesta exagerada a la gonadotropina posterior a la estimulación con hormona liberadora de gonadotropina, son características comunes de ambos síndromes. Por lo

tanto, se necesita un alto nivel de sospecha para realizar el diagnóstico (21). La presencia de estrías rosadas / púrpuras y debilidad proximal son hallazgos que justifican una mayor investigación en estas pacientes.

Se desconoce el mecanismo responsable de la alteración menstrual. Sin embargo, se considera que el exceso de andrógenos de origen suprarrenal, que caracteriza al síndrome de Cushing, es la posible causa (22). Otra posible causa es la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropina por las elevadas concentraciones de cortisol en sangre, que conduce al hipogonadismo hipogonadotrópico, ya que se ha demostrado que existe una correlación negativa entre las concentraciones de estradiol y cortisol (18). Con concentraciones de cortisol moderadamente elevadas, se ha observado que la estimulación con gonadotropinas de los ovarios se mantiene, pero las concentraciones más elevadas de cortisol producen la supresión de la secreción de hormona liberadora de gonadotropina (21). Por lo tanto, a mayores concentraciones de cortisol, mayor es el estado de hipoestrogenismo (18). La hiperprolactinemia se presenta en aproximadamente 20 % de los pacientes con síndrome de Cushing (18, 23). Sin embargo, las concentraciones de prolactina ligeramente elevadas no se consideran responsables de las alteraciones menstruales en estas pacientes (18).

Ante la sospecha de síndrome de Cushing, deben medirse las concentraciones de cortisol en orina de 24 horas. Si estos se encuentran elevados, el diagnóstico se puede confirmar con pruebas de supresión con dosis bajas y altas de dexametasona.

## **TRASTORNOS TROIDEOS**

Los trastornos de la función tiroidea son una de las causas endocrinas más frecuentes de alteración menstrual. Se ha reportado que la incidencia de anomalías menstruales se encuentra entre 56 % - 68 % en las primeras investigaciones (24, 25). Otros estudios han encontrado alteración del ciclo menstrual en 21 % - 23 % de las mujeres afectadas (26, 27). Estas discrepancias se han atribuido al diagnóstico más temprano de las patologías tiroideas.

En forma clásica, se ha descrito que las pacientes con hipertiroidismo presentan sangrados menstruales abundantes y/o prolongados, mientras que aquellas con hipotiroidismo presentan más comúnmente ciclos menstruales infrecuentes. Sin embargo, estas manifestaciones no son absolutas y el patrón de hemorragia es muy variable. El sangrado uterino anormal que se observa en el hipotiroidismo se debe a disrupción de estrógenos secundaria a anovulación (26). Sin embargo, la fisiopatología subyacente en el hipertiroidismo sigue siendo poco comprendida. Estas alteraciones probablemente se deban al efecto del exceso de hormonas tiroideas en el eje hipotálamo-hipofisario-tiroides, lo cual produce modificaciones en la secreción de gonadotropinas y aumento de la globulina fijadora de hormonas sexuales, como es evidente en el hipertiroidismo. El aumento de las concentraciones de globulina fijadora de hormonas sexuales produce bajas concentraciones de estradiol y estrona libres.

El tratamiento, con fármacos anti-tiroideos o reemplazo con tiroxina, dependiendo del caso, restablece la normalidad de los ciclos menstruales. Se ha informado que el inicio del hipertiroidismo antes de la pubertad retrasa la menarquia (28), mientras que el hipotiroidismo no tratado durante la infancia conduce a la inmadurez sexual (29).

### **HIPERPLASIA SUPRARRENAL CONGÉNITA**

La hiperplasia suprarrenal congénita se puede dividir en las formas clásicas y no clásicas. La hiperplasia suprarrenal congénita clásica se refiere a las formas tradicionalmente severas observadas en neonatos e infantes. Tanto la detección como la intervención temprana en muchos de estos pacientes permiten que sobrevivan hasta la edad adulta (30). Sin embargo, una proporción significativa presenta periodos irregulares y problemas de fertilidad. Se han reportado irregularidades menstruales y amenorrea en cerca del 30 % de los pacientes (31). Se considera que el exceso de producción suprarrenal de andrógenos y progesterona es responsable de estas manifestaciones (32). El tratamiento está dirigido a lograr supresión suprarrenal adecuada.

Las variantes no clásicas tienden a manifestar sus síntomas más allá de la infancia tardía. La más común de estas variantes no clásicas es la deficiencia de 21 – hidroxilasa (30). Los pacientes presentan antecedentes de pubarquia prematura (aparición temprana del crecimiento del vello púbico y axilar) sin estar acompañadas de telarquia, junto con manifestaciones de hiperandrogenismo como hirsutismo y acné. La virilización es poco común. Los ciclos menstruales infrecuentes y la infertilidad son características asociadas (33).

La hiperplasia suprarrenal congénita no clásica y el síndrome de ovarios poliquísticos tienen manifestaciones similares, por lo que la prueba de estimulación con hormona adrenocorticotropa ayuda a diferenciarlas. Sin embargo, el tratamiento para ambas afecciones es similar con el uso de fármacos antiandrogénicos (33). El uso de esteroides no se justifica en el tratamiento de la hiperplasia suprarrenal congénita no clásica, ya que tiene un curso esencialmente benigno.

### **DIABETES MELLITUS**

Se ha demostrado que las niñas con diabetes mellitus insulino dependiente presentan un inicio más tardío de la pubertad y la menarquia cuando el diagnóstico se realiza antes de los 10 años de edad y antes de la menarquia (34,35). También se ha encontrado que 21 % - 54 % de las mujeres con diabetes mellitus insulino dependiente tienen periodos irregulares (34-36). La presencia de periodos irregulares se correlaciona en forma positiva con las concentraciones elevadas de hemoglobina glicosilada y bajo índice de masa corporal (34,36). Por lo tanto, las pacientes con controles metabólicos deficientes y bajo peso tienen una mayor posibilidad de presentar periodos menstruales irregulares.

Un estudio demostró que las pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus insulino dependiente presentaban síntomas de menopausia 8 años antes que aquellas mujeres que no eran diabéticas (37). Las pacientes con diabetes deben ser monitoreadas en forma regular en búsqueda de alteraciones menstruales y, posiblemente,

menopausia temprana. Se les debe informar sobre los efectos a largo plazo del control metabólico deficiente sobre la menstruación y fertilidad.

Se conoce relativamente poco sobre los patrones del ciclo menstrual y la diabetes no insulino dependiente. Sin embargo, se han descrito alteraciones en la secreción y acción de insulina en mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos (38). Además, existe evidencia que sugiere que las mujeres con síndrome de ovarios poliquísticos tienen un mayor riesgo de desarrollar diabetes no insulino dependiente (39). Por lo tanto, existe la posibilidad que las pacientes con diabetes no insulino dependiente tengan una mayor posibilidad de desarrollar síndrome de ovarios poliquísticos. Si en estas pacientes existe evidencia de antecedentes de ciclos menstruales infrecuentes, se debe iniciar el uso de progesterona cíclica para disminuir el riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma endometrial.

## TRASTORNOS DE COAGULACIÓN

Los sangrados menstruales abundantes y/o prolongados constituyen un problema común en mujeres con trastornos de la coagulación. La prevalencia de estos sangrados en mujeres con enfermedad de von Willebrand, portadoras de hemofilia y deficiencia del factor XI fue de 73 %, 57 % y 59 % respectivamente (40,41), comparado con 9 % - 11 % en la población general (42).

Se ha descrito que los trastornos hemorrágicos no diagnosticados, especialmente en sus formas leves, pueden ser factores subyacentes importantes en pacientes que presentan sangrado menstrual abundante y/o prolongado. En un estudio de mujeres con este patrón de sangrado, con examen ginecológico y ecografía normal, 17 % tenía trastornos hemorrágicos hereditarios (13 % de las pacientes tenían enfermedad de von Willebrand y el 4 % restante deficiencia de factor XI) (43). Por lo tanto, cuando se trata a una paciente con sangrado menstrual abundante y/o prolongado en ausencia de alguna patología pélvica, se recomienda la detección de formas leves de algún trastorno hemorrágico hereditario (40).

El tiempo de sangrado y el tiempo de tromboplastina parcial activado, los cuales generalmente están alargados en pacientes con enfermedad de von Willebrand, pueden estar normales en la mayoría de las pacientes con enfermedad leve y, por lo tanto, no son lo suficientemente sensibles para la detección y el diagnóstico. El tiempo de tromboplastina parcial activado refleja deficiencias de los factores VIII, IX, XI y XII, pero cuando la concentración de estos factores es menor al 30 % de los valores normales, la prueba no se ve afectada (41, 44).

Para realizar el diagnóstico la enfermedad de von Willebrand se debe realizar la prueba del antígeno del factor von Willebrand (que mide la cantidad en sangre) y la prueba de la actividad del factor VIII (que mide la cantidad y el funcionamiento del factor VIII). Los valores presentan variaciones durante el ciclo menstrual y los resultados son más confiables cuando se determinan durante la fase folicular temprana, momento en el cual sus valores son más bajos (45-47).

Las opciones terapéuticas de los sangrados menstruales abundantes y/o prolongados secundarios a trastornos hemorrágicos hereditarios son el uso de ácido tranexámico, anticonceptivos orales combinados y la desmopresina intranasal. El ácido tranexámico reduce el activador del plasminógeno, así como la actividad de la plasmina en el fluido menstrual (48). Se conoce que los anticonceptivos orales combinados aumentan el factor VIII (49-51), mientras que la desmopresina intranasal aumenta el factor VIII y el factor von Willebrand en pacientes con hemofilia A leve o enfermedad de von Willebrand tipo I (52, 53). Los antiinflamatorios no esteroideos no son efectivos e incluso pueden exacerbar la hemorragia en pacientes con sangrados abundantes y/o prolongados (54).

En las pacientes con hemorragia aguda, la coagulopatía subyacente debe corregirse con productos sanguíneos adecuados y el endometrio debe ser estabilizado con el uso de anticonceptivos orales combinados. Estos deben utilizarse de forma continua, incluso después de que la hemorragia ha cesado y retirarse posteriormente cuando la paciente está estable y el sangrado menstrual está controlado. En aquellas pacientes con hemorragias

severas, recurrentes y potencialmente mortales se pueden tratar con agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina a largo plazo junto a tratamiento complementario con estrógenos (55).

### **β-TALASEMIA MAYOR**

Con las mejoras en el tratamiento de la β-talasemia homocigótica, más pacientes están llegando a la edad reproductiva. El retraso de la pubarquia, y la amenorrea primaria o secundaria son las manifestaciones más comunes en estas pacientes. Esto se debe al hipogonadismo hipogonadotrópico resultante de la hemosiderosis del hipotálamo - hipófisis (56). Diferentes estudios han revelado que las concentraciones de hormona folículoestimulante, hormona luteinizante y estrógenos están por debajo de los valores normales. Las pacientes deben ser seguidas hasta el inicio de la pubertad y puede utilizarse la terapia de reemplazo hormonal. La anovulación, aunque común, no es universal. Existen informes de concepción espontánea y de embarazos exitosos con inductores de la ovulación (56).

### **CÁNCER**

El aumento de las tasas de supervivencia a tumores malignos infantiles ha resultado en un número significativo de niñas que alcanza tanto la pubertad como la edad reproductiva después del tratamiento por cáncer. Esto ha permitido el estudio de los efectos a largo plazo de la radioterapia y quimioterapia sobre la función ovárica (49).

El daño ovárico secundario a la exposición a radioterapia depende de la dosis y posición de los ovarios con respecto al campo de radiación. Además, a mayor edad de la mujer, menores son las reservas ováricas y, por lo tanto, aumenta la susceptibilidad al desarrollo de insuficiencia ovárica después de la radioterapia. En un estudio de insuficiencia ovárica a largo plazo en mujeres supervivientes de neoplasias infantiles, se encontró que esta ocurría en cerca del 68 % de las pacientes cuando ambos ovarios estaban dentro del campo de radiación, 14 % cuando los ovarios estaban en el borde de la zona

de tratamiento, y ninguno cuando uno o ambos ovarios estaban fuera del área (57).

La radiación en la zona del cráneo afecta el eje hipotálamo-hipofisario llevando a la aparición de hipogonadismo hipogonadotrópico. Sin embargo, también se puede producir pubertad temprana y precoz en niñas tratadas con irradiación craneal por leucemia linfoblástica aguda (58).

La quimioterapia puede causar agenesia perifolicular ovárica que puede progresar a insuficiencia ovárica prematura. La gravedad del daño depende del régimen de quimioterapia, la dosis total y la edad del paciente en el momento del tratamiento (59-61).

La combinación de ciclofosfamida / clorambucil / busulfan / melfalán, mecloretamina / vincristina / procarbazona / prednisolona, mostaza nitrogenada / vinblastina/procarbazona/prednisolona y clorambucilo/vinblastina/prednisolona/procarbazona/doxorubicina / etopósido se han asociado con insuficiencia ovárica prematura (62-67).

Las niñas y adolescentes parecen más resistentes a los efectos nocivos de algunas drogas que las mujeres adultas. Esto probablemente se debe al hecho que tienen reservas ováricas más grandes. Además, estos agentes son particularmente tóxicos para las células que se dividen más rápidamente. Los ovarios en las niñas son quiescentes y, por lo tanto, están protegidos de los efectos citotóxicos de las drogas. Sin embargo, en niñas que tienen pubertad normal después de la quimioterapia para el tratamiento de leucemias, las concentraciones de hormona folículoestimulante estaban elevadas (68,69) e incluso si la falla ovárica no ocurre inmediatamente después del tratamiento, existe un riesgo sustancial de menopausia prematura (60). Esto sugiere que existe diferente tipo de daño ovárico en estas pacientes.

Las pacientes sometidas previamente a quimioterapia o radioterapia deben ser seguidas hasta la pubertad. En caso de desarrollo de insuficiencia ovárica se debe utilizar terapia de reemplazo hormonal. Aquellas mujeres con menarquia espontánea y periodos

regulares deben ser informadas sobre los beneficios de la maternidad temprana en vista de la posibilidad de desarrollar menopausia prematura (70).

## ENFERMEDADES RENALES

La insuficiencia renal crónica a menudo se acompaña de trastornos endocrinos que conducen a alteraciones menstruales (71). La mayoría de los casos desarrollan sangrados menstruales abundantes y/o prolongados y el resto, amenorrea. Cualquiera que sea el patrón menstrual, la anovulación parece ser la patología subyacente (72,73).

Las concentraciones de prolactina a menudo están elevadas en pacientes urémicos sometidos a hemodiálisis, lo cual puede contribuir a la alteración menstrual (74). Las concentraciones de hormona folículoestimulante son similares a los sujetos controles y las concentraciones de hormona luteinizante son normales o elevadas con ausencia de los ciclos normales (72-74).

Los sangrados menstruales abundantes y/o prolongados pueden exacerbar la anemia subyacente en pacientes con enfermedad renal crónica. Si esta es grave, puede requerir de transfusiones de hemoderivados, lo que puede conducir a formación de anticuerpos atípicos, lo que reduce las probabilidades de coincidencia de órganos exitosa para trasplante renal (75). Los sangrados menstruales abundantes y/o prolongados pueden tratarse con progesterona cíclica, a falta de lo cual se pueden administrar altas dosis de progesterona, con el objetivo de producir amenorrea secundaria a atrofia endometrial (76). Los inhibidores de ciclooxigenasa o prostaglandina-endoperóxido sintasa están contraindicados en vista del riesgo de constricción de la arteria renal y deterioro de la función glomerular.

La insuficiencia ovárica prematura afecta aproximadamente al 14 % de las pacientes (71). Esto se puede atribuir al hecho que tanto el lupus como otras enfermedades autoinmunes que causan insuficiencia renal también pueden causar insuficiencia ovárica. Además, la ciclofosfamida usada en el tratamiento de

la nefritis lúpica puede afectar la función ovárica. La insuficiencia ovárica prematura junto con el uso de esteroides a largo plazo y la enfermedad renal crónica predispone a la aparición de osteoporosis.

## ENFERMEDADES HEPÁTICAS

Las pacientes con enfermedades hepáticas pueden desarrollar irregularidades menstruales, sangrados abundantes y/o prolongados o amenorrea. En aquellas pacientes con enfermedad hepática secundaria a alcoholismo, el alcohol es directamente tóxico para los ovarios. Se ha demostrado que en este grupo de pacientes la producción de estrógeno - progesterona disminuye y presentan signos de menopausia antes, comparado con controles normales sanos (77-79). Además, se ha descrito alteraciones en la liberación de gonadotropina en respuesta a los análogos de hormona liberadora de gonadotropina y citrato de clomifeno, así como a la disminución de los esteroides sexuales. Por lo tanto, parece existir un doble efecto negativo en la enfermedad hepática causado por alcoholismo.

La patogénesis de la disfunción menstrual en mujeres con enfermedad hepática crónica no alcohólica aún no está clara. Estas mujeres pueden presentar amenorrea secundaria a hipogonadismo hipogonadotrópico como se observa en muchas otras enfermedades crónicas. Por otra parte, pueden presentar concentraciones de gonadotropinas normales y valores elevados de estradiol debido al metabolismo reducido de los esteroides sexuales (80). Esto puede alterar los elementos que controlan el eje hipotalámico-hipofisario, llevando a irregularidad menstrual y posiblemente a amenorrea.

También se ha descrito disfunción menstrual en pacientes con cirrosis biliar primaria. En comparación con sujetos control y pacientes con hepatopatía crónica activa o alcohólica, las pacientes con cirrosis biliar primaria tienen más probabilidades de haber sido sometidos a procedimientos quirúrgicos para el tratamiento de sangrados menstruales abundantes y/o prolongados. Estos procedimientos se realizaron de 10 a 13 años antes del diagnóstico de cirrosis hepática. La evaluación histológica reveló hiperplasia endometrial en el 24 % de estos pacientes (81).

Los sangrados menstruales abundantes y/o prolongados asociados a enfermedad hepática se producen por la combinación de anovulación, aumento de la acción de los estrógenos en el endometrio, trombocitopenia y disminución de la producción de factores de coagulación por la hepatopatía. El uso de estrógenos orales está contraindicado debido a las alteraciones del metabolismo hepático de los esteroides sexuales y riesgo de colestasis hepática. El acetato de medroxiprogesterona, análogos de la hormona liberadora de gonadotropina y parches de estrógenos con progesterona oral se han utilizado con éxito para el tratamiento de los sangrados menstruales abundantes y/o prolongados en pacientes con disfunción hepática (82,83). Después del trasplante de hígado, la función menstrual y la fertilidad a menudo se restauran. Se ha observado la recuperación de la normalidad de los periodos menstruales en 60 % - 82 % de los casos.

### EPILEPSIA

Los trastornos endocrinos reproductivos (hiperandrogenismo y síndrome de ovarios poliquísticos) son muy comunes en mujeres con diagnóstico de epilepsia. Hay controversia si se debe a la enfermedad en sí o al tratamiento. Existen datos que demuestran que la epilepsia *per se* está asociada con trastornos endocrinos reproductivos (84, 85). Al mismo tiempo, diferentes estudios han demostrado que los medicamentos antiepilépticos (por ejemplo, ácido valproico), desempeñan un papel más importante en el desarrollo de estos trastornos endocrinos más que la propia epilepsia (86-90).

El ácido valproico es útil en el tratamiento de epilepsias idiopáticas generalizadas de aparición juvenil y se ha utilizado por más de 30 años en el tratamiento de la epilepsia. A diferencia de otros medicamentos antiepilépticos, no tiene propiedades inductoras de enzimas que pueden reducir la efectividad de los anticonceptivos orales. Por lo tanto, representa una importante opción de tratamiento en mujeres jóvenes.

Se ha demostrado la presencia de síndrome de ovarios poliquísticos y/o hiperandrogenismo en 70 % de las mujeres tratadas con ácido valproico (90). Otro

estudio demostró la presencia de síndrome de ovarios poliquísticos en 13 % de las mujeres que tomaban ácido valproico (91). Debido a que el síndrome de ovario poliquístico es un síndrome heterogéneo y las manifestaciones clínicas son diversas, se cuenta con tres grupos principales de criterios diagnósticos, lo que explica el amplio rango en la prevalencia reportada en la literatura, que varía entre 6 % y 21 %. En la actualidad representa la alteración endocrina más frecuente en mujeres en edad reproductiva (92). Se caracteriza por la presencia de ovario poliquístico, amenorrea, hiperandrogenismo y alteraciones metabólicas (93). Estas cifras muestran la asociación significativa entre el síndrome de ovario poliquístico y los efectos adversos del ácido valproico para el tratamiento de la epilepsia. Sus efectos podrían deberse a acción directa sobre las hormonas sexuales o hiperinsulinismo secundario a la ganancia de peso.

### TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

El uso de drogas psicotrópicas, como fenotiazinas y antidepresivos tricíclicos, puede provocar hiperprolactinemia, desarrollando anovulación y amenorrea. El estado estrógeno en estas pacientes debe ser evaluado debido al riesgo de desarrollar osteoporosis por hipoestrogenismo (94,95). Los estrógenos pueden reemplazarse en forma de anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal.

### CONCLUSIÓN

Los trastornos menstruales son un problema común en la práctica médica cotidiana. En la mayoría de las mujeres, la patología subyacente es de origen ginecológico. Entre aquellas que se descartan patológicas ginecológicas, la mayoría tendrá algún problema endocrino subyacente, como hiperprolactinemia o disfunción tiroidea. Cuando se han excluido todas las afecciones comunes, se debe sospechar otros trastornos endocrinos raros, como síndrome de Cushing y exceso de secreción de hormona de crecimiento. Las características ecográficas y endocrinas de estos trastornos pueden simular al síndrome de ovarios poliquísticos, por lo tanto, se debe tener cuidado cuando se realiza este diagnóstico.

La diabetes mellitus no insulino-dependiente es el trastorno endocrino más común en la población adulta. Su asociación con síndrome de ovarios poliquísticos se ha vuelto cada vez más clara en los últimos años. El mayor riesgo de hiperplasia endometrial y carcinoma endometrial debe tenerse en cuenta al tratar a este grupo de mujeres.

Entre los pacientes con sangrados abundantes y/o prolongados en ausencia de una patología pélvica evidente, se deben excluir los trastornos de coagulación. Esto incluye la detección de formas leves de la enfermedad de von Willebrand. Aquellas mujeres con enfermedades crónicas, como insuficiencia renal o hepática, pueden tener algunas dificultades en el aspecto psicológico para adaptarse a las alteraciones menstruales causadas por la patología.

Los avances en el tratamiento han mejorado las expectativas de vida de las niñas con tumores malignos y discrasias sanguíneas como  $\beta$ -talasemia. Se debe ser consciente de los efectos a largo plazo del tratamiento sobre la función reproductora de estas pacientes.

Finalmente, los medicamentos que se usan en el tratamiento de la epilepsia y esquizofrenia pueden provocar trastornos menstruales. Estos trastornos, cuando ocurren, pueden señalar alteraciones endocrinas inducidas por medicamentos que pueden conducir a subfertilidad. El conocimiento de estas complicaciones permite calmar la ansiedad del paciente y tomar las acciones adecuadas.

## REFERENCIAS

- Hennegan J, Torondel B, Phillips-Howard PA, Sommer M, Montgomery P. Time to talk about menstruation: a response. *Lancet*. 2017; 390 (10097): 845 - 6.
- Hutchinson SL, Silberstein SD. Menstrual migraine: case studies of women with estrogen-related headaches. *Headache*. 2008; 48 Suppl 3: S131 - 41.
- Arnoni-Bauer Y, Bick A, Raz N, Imbar T, Amos S, Agmon O, *et al*. Is It Me or My Hormones? Neuroendocrine Activation Profiles to Visual Food Stimuli Across the Menstrual Cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102 (9): 3406 - 14.
- Vilar L, Fleseriu M, Bronstein MD. Challenges and pitfalls in the diagnosis of hyperprolactinemia. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2014; 58 (1): 9 - 22.
- Terán J, Oropeza V, Febres F. Hiperprolactinemia en la mujer infértil con ciclos menstruales regulares. *Rev Obstet Ginecol Venez*. 1984; 44 (4): 296 - 8.
- Sharma N, Dutta D, Sharma LK. Hyperprolactinemia in Children with Subclinical Hypothyroidism. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2017; 9 (4): 350 - 4.
- Shiraishi J, Koyama H, Shirakawa M, Ishikura R, Okazaki H, Kurajoh M, *et al*. Concomitant Cushing's Disease and Marked Hyperprolactinemia: Response to a Dopamine Receptor Agonist. *Intern Med*. 2016; 55 (8): 935 - 41.
- Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. The clinical relevance of luteal phase deficiency: a committee opinion. *Fertil Steril*. 2012; 98 (5): 1112 - 7.
- Gómez-Hernández A, García-Mac Gregor E, García-Montiel D. Evaluación de los valores séricos de prolactina en lupus eritematoso sistémico. *Invest Clin*. 2016; 57 (3): 237 - 45.
- Kasum M, Orešković S, Čehić E, Šunj M, Lila A, Ejubović E. Laboratory and clinical significance of macroprolactinemia in women with hyperprolactinemia. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2017; 56 (6): 719 - 24.
- Petrossians P, Daly AF, Natchev E, Maione L, Blijdorp K, Sahnoun-Fathallah M, *et al*. Acromegaly at diagnosis in 3173 patients from the Liège Acromegaly Survey (LAS) Database. *Endocr Relat Cancer*. 2017; 24 (10): 505 - 18.
- Karadağ AS, You Y, Danarti R, Al-Khuzaei S, Chen W. Acanthosis nigricans and the metabolic syndrome. *Clin Dermatol*. 2018; 36 (1): 48 - 53.
- Aghi M, Blevins LS Jr. Recent advances in the treatment of acromegaly. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2009; 16 (4): 304 - 7.
- Galdiero M, Pivonello R, Grasso LFS, Cozzolino A, Colao A. Growth hormone, prolactin, and sexuality. *J Endocrinol Invest*. 2012; 35 (8): 782 - 94.
- Hara T, Kanasaki H, Oride A, Moriyama M, Kyo S. Case of a woman with acromegaly whose presenting complaint was prolonged post-partum amenorrhea. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42 (10): 1379 - 84.
- Dal J, List EO, Jørgensen JO, Berryman DE. Glucose and Fat Metabolism in Acromegaly: From Mice Models to Patient Care. *Neuroendocrinology*. 2016; 103 (1): 96 - 105.
- Guitelman M, Radczuk G, Basavilbaso NG, Oneto A, Basso A. Serum insulin-like growth factor-1 measurement in the diagnosis and follow-up of patients with acromegaly: preliminary data. *Front Horm Res*. 2010; 38: 145 - 51.
- Cho GJ, Han SW, Shin JH, Kim T. Effects of intensive

- training on menstrual function and certain serum hormones and peptides related to the female reproductive system. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96 (21): e6876.
19. Goñi Iriarte MJ. Cushing's syndrome: special issues. *Endocrinol Nutr*. 2009; 56 (5): 251 - 61
  20. Loriaux DL. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *N Engl J Med*. 2017; 376 (15): 1451 - 9.
  21. Kaltsas GA, Korbonits M, Isidori AM, Webb JA, Trainer PJ, Monson JP, *et al*. How common are polycystic ovaries and the polycystic ovarian syndrome in women with Cushing's syndrome? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000; 53 (4): 493 - 500.
  22. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi SV, Morani AC, Korivi BR, *et al*. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *AJR Am J Roentgenol*. 2017; 209 (1): 19 - 32.
  23. Veldman RG, Frölich M, Pincus SM, Veldhuis JD, Roelfsema F. Apparently complete restoration of normal daily adrenocorticotropin, cortisol, growth hormone, and prolactin secretory dynamics in adults with Cushing's disease after clinically successful transsphenoidal adenectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000; 85 (11): 4039 - 46.
  24. Reiterer E, Borkenstein MH. Disorders of the thyroid gland in neonates and youth: latent hypothyroidism and hyperthyroidism. *Acta Med Austriaca*. 2003; 30 (4): 107 - 9.
  25. Ajmani NS, Sarbhai V, Yadav N, Paul M, Ahmad A, Ajmani AK. Role of Thyroid Dysfunction in Patients with Menstrual Disorders in Tertiary Care Center of Walled City of Delhi. *J Obstet Gynaecol India*. 2016; 66 (2): 115 - 9.
  26. Urmi SJ, Begum SR, Fariduddin M, Begum SA, Mahmud T, Banu J, *et al*. Hypothyroidism and its Effect on Menstrual Pattern and Fertility. *Mymensingh Med J*. 2015; 24 (4): 765 - 9.
  27. Kelderman-Bolk N, Visser TJ, Tijssen JP, Berghout A. Quality of life in patients with primary hypothyroidism related to BMI. *Eur J Endocrinol*. 2015; 173 (4): 507 - 15.
  28. Gilbert J. Thyrotoxicosis - investigation and management. *Clin Med (Lond)*. 2017; 17 (3): 274 - 7.
  29. Dittrich R, Beckmann MW, Oppelt PG, Hoffmann I, Lotz L, Kuwert T, *et al*. Thyroid hormone receptors and reproduction. *J Reprod Immunol*. 2011; 90 (1): 58 - 66.
  30. Mejía Y, Meza M, Briceño Y, Guillen M, Paoli M. Manejo de la hiperplasia suprarrenal congénita. *Rev Venez Endocrinol Metab*. 2014; 12 (1): 41 - 51.
  31. Eyal O, Ayalon-Dangur I, Segev-Becker A, Schachter-Davidov A, Israel S, Weintrob N. Pregnancy in women with nonclassic congenital adrenal hyperplasia: Time to conceive and outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017; 87 (5): 552 - 6.
  32. Stikkelbroeck NM, Sweep CG, Braat DD, Hermus AR, Otten BJ. Monitoring of menstrual cycles, ovulation, and adrenal suppression by saliva sampling in female patients with 21-hydroxylase deficiency. *Fertil Steril*. 2003; 80 (4): 1030 - 6.
  33. El-Maouche D, Arlt W, Merke DP. Congenital adrenal hyperplasia. *Lancet*. 2017; 390 (10108): 2194 - 210.
  34. Gaete X, Vivanco M, Eyzaguirre FC, López P, Rhumie HK, Unanue N, *et al*. Menstrual cycle irregularities and their relationship with HbA1c and insulin dose in adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Fertil Steril*. 2010; 94 (5): 1822- 6.
  35. Delsidou A. Age at menarche and menstrual irregularities of adolescents with type 1 diabetes. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2010; 23 (3): 162 - 7.
  36. Adcock CJ, Perry LA, Lindsell DR, Taylor AM, Holly JM, Jones J, *et al*. Menstrual irregularities are more common in adolescents with type 1 diabetes: association with poor glycaemic control and weight gain. *Diabet Med*. 1994; 11 (5): 465 - 70.
  37. Zarzycki W, Zieniewicz M. Reproductive disturbances in type 1 diabetic women. *Neuro Endocrinol Lett*. 2005; 26 (6): 733 - 8.
  38. Cosar E, Uçok K, Akgün L, Köken G, Sahin FK, Arioç DT, *et al*. Body fat composition and distribution in women with polycystic ovary syndrome. *Gynecol Endocrinol*. 2008; 24 (8): 428 - 32.
  39. Yau TT, Ng NY, Cheung LP, Ma RC. Polycystic ovary syndrome: a common reproductive syndrome with long-term metabolic consequences. *Hong Kong Med J*. 2017; 23 (6): 622 - 34.
  40. Peyvandi F, Garagiola I, Menegatti M. Gynecological and obstetrical manifestations of inherited bleeding disorders in women. *J Thromb Haemost*. 2011; 9 Suppl 1: 236- 45.
  41. Diez M, Vizcaíno G, Arteaga M, Fernández N, Weir J, Gómez O. Epidemiología de la enfermedad de von Willebrand en el Estado Zulia. Venezuela. *Invest Clin*. 1991; 32 (4): 187 - 99.
  42. Davies J, Kadir RA. Heavy menstrual bleeding: An update on management. *Thromb Res*. 2017; 151 Suppl 1: S70 - S77.
  43. de Raucourt E, Ternisien C. [Appropriate laboratory investigation in women with menorrhagia]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2008; 37 Suppl 8: S317 - 28.
  44. Bhat R, Cabey W. Evaluation and Management of Congenital Bleeding Disorders. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2017; 31 (6): 1105 - 22.
  45. Philipp CS, Miller CH, Faiz A, Dillely A, Michaels LA, Ayers C, *et al*. Screening women with menorrhagia for underlying bleeding disorders: the utility of the platelet function analyser and bleeding time. *Haemophilia*. 2005; 11 (5): 497 - 503.

46. Onundarson PT, Gudmundsdottir BR, Arnfinnsdottir AV, Kjeld M, Olafsson O. Von Willebrand factor does not vary during normal menstrual cycle. *Thromb Haemost*. 2001; 85 (1): 183 - 4.
47. Erem C. Blood coagulation, fibrinolytic activity and lipid profile in subclinical thyroid disease: subclinical hyperthyroidism increases plasma factor X activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2006; 64 (3): 323 - 9.
48. Ray S, Ray A. Non-surgical interventions for treating heavy menstrual bleeding (menorrhagia) in women with bleeding disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11: CD010338.
49. Franchini M, Rossetti G, Tagliaferri A, Pattacini C, Pozzoli D, Lippi G, *et al*. Efficacy and safety of factor VIII/von Willebrand's factor concentrate (Haemate-P) in preventing bleeding during surgery or invasive procedures in patients with von Willebrand disease. *Haematologica*. 2003; 88 (11): 1279 - 83.
50. Plug I, Mause-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AH, van Amstel HK, van der Bom JG, van Diemen-Homan JE, *et al*. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006; 108 (1): 52 - 6
51. Grossmann RE, Geisen U, Schwender S, Keller F. Continuous infusion of recombinant factor VIIa (NovoSeven) in the treatment of a patient with type III von Willebrand's disease and alloantibodies against von Willebrand factor. *Thromb Haemost*. 2000; 83 (4): 633 - 4.
52. Fein S, Herschkowitz S. Low-Dose Desmopressin Nasal Spray and FDA Approval. *JAMA*. 2017; 318 (11): 1070 - 1
53. Pearson K, Jensen H, Kander T, Schött U. Desmopressin in vitro effects on platelet function, monitored with Multiplate, ROTEM and Sonoclot. *Scand J Clin Lab Invest*. 2016; 76 (4): 282 - 90.
54. Jabbour HN, Sales KJ, Smith OP, Battersby S, Boddy SC. Prostaglandin receptors are mediators of vascular function in endometrial pathologies. *Mol Cell Endocrinol*. 2006; 252 (1-2): 191 - 200.
55. Bradley LD, Gueye NA. The medical management of abnormal uterine bleeding in reproductive-aged women. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214 (1): 31 - 44.
56. Sinai Talaulikar V, Chatterjee R, Bajoria R. Reversal of hypogonadotropic hypogonadism with spontaneous pregnancy in beta-thalassaemia major with transfusional haemosiderosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017; 216: 271 - 2
57. Gegechkori N, Haines L, Lin JJ. Long-Term and Latent Side Effects of Specific Cancer Types. *Med Clin North Am*. 2017; 101 (6): 1053 - 73.
58. Rowe LS, Krauze AV, Ning H, Camphausen KA, Kaushal A. Optimizing the Benefit of CNS Radiation Therapy in the Pediatric Population-PART 1: Understanding and Managing Acute and Late Toxicities. *Oncology (Williston Park)*. 2017; 31 (3): 182 - 8.
59. Munster PN. Effect of Temporary Ovarian Suppression on Chemotherapy-Induced Amenorrhea, Pregnancy, and Outcome. *JAMA Oncol*. 2016; 2 (8): 1089- 90.
60. Overbeek A, van den Berg MH, van Leeuwen FE, Kaspers GJ, Lambalk CB, van Dulmen-den Broeder E. Chemotherapy-related late adverse effects on ovarian function in female survivors of childhood and young adult cancer: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2017; 53: 10- 24.
61. Behringer K, Mueller H, Goergen H, Thielen I, Eibl AD, Stumpf V, *et al*. Gonadal function and fertility in survivors after Hodgkin lymphoma treatment within the German Hodgkin Study Group HD13 to HD15 trials. *J Clin Oncol*. 2013; 31 (2): 231- 9.
62. Wallace WH, Thompson L, Anderson RA; Guideline Development Group. Long term follow-up of survivors of childhood cancer: summary of updated SIGN guidance. *BMJ*. 2013; 346: f1190.
63. Harel S, Fermé C, Poirot C. Management of fertility in patients treated for Hodgkin's lymphoma. *Haematologica*. 2011; 96 (11): 1692 - 99.
64. Pfitzer C, Chen CM, Wessel T, Keil T, Sörgel A, Langer T, *et al*. Dynamics of fertility impairment in childhood brain tumour survivors. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014; 140 (10): 1759 - 67.
65. Ng AK, Mauch PM. Late effects of Hodgkin's disease and its treatment. *Cancer J*. 2009; 15 (2): 164 - 8.
66. Kenney LB, Laufer MR, Grant FD, Grier H, Diller L. High risk of infertility and long term gonadal damage in males treated with high dose cyclophosphamide for sarcoma during childhood. *Cancer*. 2001; 91 (3): 613 – 21.
67. Giuseppe L, Attilio G, Edoardo DN, Loredana G, Cristina L, Vincenzo L. Ovarian function after cancer treatment in young women affected by Hodgkin disease (HD). *Hematology*. 2007; 12 (2): 141 - 7.
68. Ibáñez L, de Zegher F. Puberty after prenatal growth restraint. *Horm Res*. 2006; 65 Suppl 3: 112 – 5.
69. Elitzur S, Houry-Shtrecher R, Yackobovitz-Gavan M, Avrahami G, Barzilai S, Gilad G, *et al*. Growth and pubertal patterns in young survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 30 (8): 869 - 77.
70. Crowne E, Gleeson H, Benghiat H, Sanghera P, Toogood A. Effect of cancer treatment on hypothalamic-pituitary function. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015; 3 (7): 568 - 76.
71. Kerkhoff BA, O'Connor TC, Plant WD, Higgins Jr. Poor uptake of reproductive health screening services by female renal transplant recipients. *Ir Med J*. 2006; 99 (3): 78 - 80.
72. Chakhtoura Z, Meunier M, Caby J, Mercadal L, Arzouk N, Barrou B, *et al*. Gynecologic follow up of 129 women on dialysis and after kidney transplantation: a retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2015; 187: 1 - 5.

73. Lim VS, Henriquez C, Sievertsen G, Frohman LA. Ovarian function in chronic renal failure: evidence suggesting hypothalamic anovulation. *Ann Intern Med.* 1980; 93 (1): 21 - 7.
74. Lin CT, Liu XN, Xu HL, Sui HY. Menstrual Disturbances in Premenopausal Women with End-Stage Renal Disease: A Cross-Sectional Study. *Med Princ Pract.* 2016; 25 (3): 260 - 5.
75. Salvadori M, Bertoni E. Complement related kidney diseases: Recurrence after transplantation. *World J Transplant.* 2016; 6 (4): 632 - 45.
76. Nelson AL, Teal SB. Medical therapies for chronic menorrhagia. *Obstet Gynecol Surv.* 2007; 62 (4): 272 - 81.
77. Van Thiel DH, Lester R. The effect of chronic alcohol abuse on sexual function. *Clin Endocrinol Metab.* 1979; 8 (3): 499 - 510.
78. La Montagna G, Baruffo A, Pasquali D, Bellastella A, Tirri G, Sinisi AA. Assessment of pituitary gonadotropin release to gonadotropin releasing hormone/thyroid-stimulating hormone stimulation in women with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2001; 40 (3): 310 - 4.
79. Cottencin O, Nandrino JL, Karila L, Mezerette C, Danel T. A case-comparison study of executive functions in alcohol-dependent adults with maternal history of alcoholism. *Eur Psychiatry.* 2009; 24 (3): 195 - 200.
80. Morton A, Morton S. A young woman with yellow hands and secondary amenorrhoea. *Aust Fam Physician.* 2017; 46 (10): 740 - 2.
81. Goldacre MJ, Wotton CJ, Yeates D, Seagroatt V, Collier J. Liver cirrhosis, other liver diseases, pancreatitis and subsequent cancer: record linkage study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 20 (5): 384 - 92.
82. Firpi RJ. Liver Transplantation in the Twenty-First Century. *Clin Liver Dis.* 2017; 21 (2): xv - xvi.
83. Poorvu PD, Barton SE, Duncan CN, London WB, Laufer MR, Lehmann LE, *et al.* Use and Effectiveness of Gonadotropin-Releasing Hormone Agonists for Prophylactic Menstrual Suppression in Postmenarchal Women Who Undergo Hematopoietic Cell Transplantation. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2016; 29 (3): 265 - 68.
84. Thakur S, Sundar U, Kale B, Raut A, Inamdar N. Endocrine, reproductive and psychiatric comorbidity in women with epilepsy- A prospective study. *J Assoc Physicians India.* 2016; 64 (1): 61.
85. Ishii M. Neurologic complications of nondiabetic endocrine disorders. *Continuum (Minneapolis).* 2014; 20 (3): 560 - 79.
86. Viswanathan LG, Satishchandra P, Bhimani BC, Reddy JY, Rama Murthy BS, Subbakrishna DK, *et al.* Polycystic ovary syndrome in patients on antiepileptic drugs. *Ann Indian Acad Neurol.* 2016; 19 (3): 339 - 43.
87. Zhang L, Li H, Li S, Zou X. Reproductive and metabolic abnormalities in women taking valproate for bipolar disorder: a meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 202: 26 - 31.
88. Najafi MR, Bazooyar B, Zare M, Aghaghazvini MR, Ansari B, Rajaei A, *et al.* The Investigation of Insulin Resistance in Two Groups of Epileptic Patients Treated with Sodium Valproate and Carbamazepine. *Adv Biomed Res.* 2017; 6: 25.
89. Inada H, Chihara K, Yamashita A, Miyawaki I, Fukuda C, Tateishi Y, *et al.* Evaluation of ovarian toxicity of sodium valproate (VPA) using cultured rat ovarian follicles. *J Toxicol Sci.* 2012; 37 (3): 587 - 94.
90. Zhou JQ, Zhou LM, Chen LJ, Han JD, Wang Q, Fang ZY, *et al.* Polycystic ovary syndrome in patients with epilepsy: a study in 102 Chinese women. *Seizure.* 2012; 21 (9): 729 - 33.
91. Verrotti A, Mencaroni E, Cofini M, Castagnino M, Leo A, Russo E, *et al.* Valproic Acid Metabolism and its Consequences on Sexual Functions. *Curr Drug Metab.* 2016; 17 (6): 573 - 81.
92. Beltadze K, Barbakadze L. Diagnostic features of polycystic ovary syndrome in adolescents (review). *Georgian Med News.* 2015; (238): 32 - 4.
93. Kaewnin J, Vallibhakara O, Arj-Ong Vallibhakara S, Wattanakrai P, Butsrupoom B, Somsook E, *et al.* Prevalence of polycystic ovary syndrome in Thai University adolescents. *Gynecol Endocrinol.* 2018; 34 (6): 476 - 80.
94. Barron ML, Flick LH, Cook CA, Homan SM, Campbell C. Associations between psychiatric disorders and menstrual cycle characteristics. *Arch Psychiatr Nurs.* 2008; 22 (5): 254 - 65.
95. Chen CY, Lane HY, Lin CH. Effects of Antipsychotics on Bone Mineral Density in Patients with Schizophrenia: Gender Differences. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2016; 14 (3): 238 - 49.

Recibido 15 de febrero de 2018  
Aprobado 25 de octubre de 2018