

Editorial

Alteración de la función gonadal en las enfermedades crónicas

ELENA TORRES VELA

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Cecilio. Granada. España.

Las alteraciones de la función gonadal en el curso evolutivo de las enfermedades crónicas son habituales, si analizamos cualquier tratado clásico de endocrinología en el capítulo de hipogonadismo podemos observar que entre las causas etiológicas se encuentran enfermedades no relacionadas directamente con el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal.

La alteración de la función gonadal puede ser por afectación gonadal (insuficiencia ovárica o testicular), que produce un cuadro clínico similar al hipogonadismo primario (con aumento de las concentraciones de gonadotropinas y descenso de las de testosterona/estradiol), o bien la alteración se produce en el área hipotálamo-hipofisaria y produce hipogonadismo secundario (con descenso de las concentraciones de gonadotropinas y de las hormonas esteroideas gonadales). En algunas ocasiones la enfermedad causal produce alteraciones tanto gonadales como hipotálamo-hipofisarias. Así por ejemplo en la hemocromatosis el hipogonadismo secundario puede ser la primera manifestación de la enfermedad, y preceder a las alteraciones hepáticas o la diabetes, si bien en el curso evolutivo de la enfermedad puede haber infiltración de las células gonadales por depósitos de hierro y producirse atrofia testicular¹.

Por otra parte las alteraciones gonadales que aparecen en el curso evolutivo de las enfermedades crónicas, en ocasiones, son reversibles tras la mejoría o la estabilización de la enfermedad, con normalización funcional; en otras, son irreversibles, y se requiere tratamiento sustitutivo de por vida.

Los mecanismos patogénicos que conducen a hipogonadismo en el curso evolutivo de la enfermedad son variados, si bien podemos simplificarlos en dos grandes grupos: hipogonadismo por infiltración o destruc-

ción de las células gonadales o gonadotropas, o hipogonadismo debido a alteraciones de la síntesis, liberación y/o transporte hormonal

AFFECTACIÓN GONADAL POR INFILTRACIÓN Y/O DESTRUCCIÓN DE LAS CÉLULAS GONADALES O HIPOTÁLAMO-HIPOFISARIAS

Es el mecanismo de producción de hipogonadismo que ocurre en las enfermedades granulomatosas (histiocitosis X, sarcoidosis), en enfermedades de depósito (hemocromatosis, enfermedad de Wilson, anemia falciforme), infecciones (orquitis, sida), infiltración neoplásica (tumores primarios o metastásicos), por fármacos (quimioterápicos), radioterapia o traumatismos, lo que condiciona, en la mayoría de los casos, lesiones irreversibles.

Dada la amplitud que requeriría analizar cada una de las enfermedades que producen hipogonadismo por infiltración o destrucción del tejido gonadal o hipotálamo-hipofisario, vamos a centrarnos en describir más detalladamente el hipogonadismo asociado al sida por ser de aparición reciente.

Hipogonadismo y sida: con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) para pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), se produce un marcado descenso de la mortalidad, lo que ha permitido a pacientes y médicos considerar otros aspectos relacionados con el incremento de la supervivencia. Incluye, entre otros, el mantenimiento de la función gonadal normal, así como consideraciones prácticas y éticas, ya que estos pacientes pueden desear tener descendencia.

El hipogonadismo es más frecuente en pacientes infectados por el VIH que en la población general, aunque su frecuencia ha descendido tras la introducción de la terapia antirretroviral, así mientras que en los años ochenta el hipogonadismo se presentaba en más del 50%² de los pacientes afectos, en la actualidad su frecuencia oscila en el 20-25%³. El hipogonadismo puede ser primario o secundario y en ocasiones hay

Correspondencia: Dra. E. Torres Vela.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Clínico San Cecilio.
Luis Braille, 7, 1.º A. 18005 Granada. España.
Correo electrónico: etorresvela@gmail.com

Manuscrito recibido el 22-7-2007 y aceptado para su publicación el 28-4-2008.

afectación gonadal e hipofisaria. El hipogonadismo primario es mucho más frecuente, aunque en los resultados de las autopsias se ha detectado afectación hipofisaria en algunos casos por infecciones oportunistas. La prevalencia de hipogonadismo en estos pacientes se incrementa con la edad y se relaciona con la pérdida de peso y la desnutrición. Entre las posibles causas se ha discutido el incremento de algunas citocinas inflamatorias (interleucina 6, que reduce la esteroidogénesis testicular y desciende la liberación de gonadotropinas), las infecciones oportunistas que pueden afectar al testículo o la hipófisis (citomegalovirus [CMV], *Mycobacterium avium*, etc.); está en discusión si el VIH interfiere o no directamente en la función de la célula de Leydig, la infiltración neoplásica por linfoma o sarcoma de Kaposi y el uso de fármacos, como la marihuana, los opiáceos, el alcohol, los esteroides anabolizantes o el acetato de megestrol. Está en discusión si los fármacos antirretrovirales inducen hipogonadismo, algunos estudios han demostrado inhibición del metabolismo de la testosterona por los inhibidores de las proteasas, que además éstos producen lipohipertrofia que puede disminuir la concentración de testosterona por conversión a estradiol. Otros factores implicados pueden ser enfermedad hepática u obesidad central concomitantes^{4,5}.

El análisis histológico del testículo pone de manifiesto fibrosis cicatricial, hialinización de los túbulos seminíferos y pérdida de células de Leydig, todo ello conlleva azoospermia en el 68% de los casos⁶.

El tratamiento del hipogonadismo en pacientes con VIH debe recomendarse siempre, salvo contraindicación. El tratamiento con testosterona es eficaz no sólo para mejorar la función gonadal, sino también por sus acciones anabolizantes. Puede utilizarse cualquier preparado de testosterona, oral, intramuscular, en parches transdérmicos, en gel, etc. Las dosis recomendadas son las mismas que las utilizadas en hombres hipogonadales por otra etiología^{5,7}.

Diversos trabajos publicados en los últimos años ponen de manifiesto los efectos beneficiosos de la testosterona en pacientes hipogonadales por VIH en la densidad mineral ósea, la composición corporal, el perfil lipídico y los índices de depresión^{5,8,9}.

Existen menos datos sobre la afectación gonadal en mujeres con sida. Sin embargo, los ovarios pueden resultar afectados por el VIH o por infecciones oportunistas y también se ha descrito la ooforitis por CMV. El VIH puede infectar otros tejidos del aparato reproductor femenino, como las trompas, el útero y el cérvix. Se han detectado células infectadas por el VIH durante la menstruación en endocérvix y vagina. La infección se ve favorecida por el uso de anticonceptivos orales, la gonorrea concomitante o el déficit de vitamina A.

Las alteraciones del ciclo menstrual han sido bien caracterizadas en estas pacientes. Existe un incremen-

to de frecuencia en la presentación de oligomenorrea y amenorrea en mujeres con infección por el VIH sin sida, con respecto a mujeres no infectadas, y mayor proporción de alteraciones en mujeres con sida y desnutrición, con respecto a mujeres con sida y peso normal o pérdida moderada de peso.

En algunas mujeres los cambios en el patrón menstrual se han asociado al uso de sustancias aditivas, como el alcohol, los opiáceos o la marihuana, entre otros. Otros estudios no encuentran alteraciones del patrón menstrual, y muestran concentraciones normales de estradiol y progesterona tanto en la fase folicular como en la lútea.

El uso de TARGA produce cambios en la composición corporal, sobre todo los inhibidores de las proteasas, lo que conlleva incremento de las mamas, obesidad abdominal y pérdida de grasa en extremidades y glúteos; en algunas mujeres estos cambios se han asociado con la aparición de ovarios poliquísticos, hirsutismo y alteración de la relación lutropina (LH)/folitropina (FSH). Sin embargo, la mayoría de las mujeres con el síndrome de redistribución de grasa no presentan hirsutismo ni hiperandrogenismo¹⁰.

Afectación gonadal por cambios hormonales

Es el mecanismo de producción que ocurre en enfermedades como la insuficiencia hepática y la insuficiencia renal, o en las alteraciones gonadales de enfermedades endocrinas, como la disfunción tiroidea, la acromegalia, el síndrome de Cushing o la hiperprolactinemia, y de forma destacada, en el hipogonadismo de estrés; estos cambios pueden ser reversibles tras el control de la enfermedad; así, se ha comprobado que el hipogonadismo revierte parcialmente tras el trasplante renal o hepático o se normaliza la función gonadal tras el control de la enfermedad endocrina causal.

Hipogonadismo de estrés: la amenorrea hipotalámica o de estrés es una de las causas más frecuentes de amenorrea secundaria, y se produce por inhibición de los pulsos de gonadolibérina (GnRH) secundarios a incremento de los pulsos de corticotropina (CRH).

El eje hipotálamo-hipófisis adrenal (HHA) y el sistema nervioso autónomo constituyen el sistema de estrés del organismo. Durante el estrés se produce una serie de cambios en el sistema nervioso central y periférico encaminados a preservar al individuo y la especie, esto implica un sistema adaptativo que inhibe funciones biológicas, como la reproducción y el crecimiento.

Los cambios del eje gonadal durante el estrés son específicos y dependen del tipo y la duración^{11,12}.

En situaciones de estrés la activación del HHA interactúa con el eje hipotálamo-hipófiso-ovárico (HHO) y produce su inhibición. En un primer paso se produce una inhibición de la producción de GnRH por incremento de CRH y arginina-vasopresina, producidos por el estrés, junto con la inhibición producida por las

neuronas del sistema proopiomelanocortina también estimuladas por el estrés. Asimismo, el incremento de cortisol produce una inhibición del eje gonadal tanto a nivel hipotalámico como hipofisario y ovárico. El cortisol también bloquea la acción del estradiol en los tejidos diana. Otro factor a tener en cuenta en este complejo sistema son las interrelaciones entre la leptina y el eje HHA y el eje HHO. La leptina suprime el eje HHA por inhibición directa de la producción de CRH e inhibición del cortisol adrenal, mientras estimula el eje gonadal al incrementar la producción de GnRH. Estos fenómenos tienen un papel importante en el inicio de la pubertad. Las concentraciones bajas de leptina intervienen en los mecanismos adaptativos de estimulación del eje adrenal que ocurren en la anorexia nerviosa o en la inanición. Algunos de los efectos de la leptina en el hipotálamo se ejercen a través de la inhibición del neuropéptido Y, que habitualmente estimula la producción de CRH e inhibe el sistema noradrenérgico en el locus cerúleo¹¹⁻¹³.

Por lo tanto, el estrés produce una inhibición del eje gonadal tanto en varones como en mujeres. En varones se ha comprobado que el estrés crónico es poco sintomático, si bien produce oligoastenozoospermia y, por lo tanto, infertilidad, y en casos prolongados puede producirse un hipogonadismo hipogonadotropo con síntomas característicos, como disminución de la libido, impotencia, pérdida de masa muscular, etc.¹³.

En la mujer la activación de forma crónica de los sistemas adaptativos del estrés produce una serie de alteraciones del eje gonadal que van desde alteraciones menstruales leves a la denominada anovulación inducida por estrés o amenorrea hipotalámica o de estrés. El espectro clínico de afectación ovárica puede presentarse como polimenorrea, oligomenorrea, fase lútea deficiente o amenorrea¹⁴.

Esta desregulación del eje hipotálamo-pituitario-adrenal es común en la amenorrea inducida por el ejercicio, en la anorexia nerviosa y en la amenorrea de estrés. La perdida de peso también es un síntoma común en estas enfermedades. La cascada de estos acontecimientos sería que la hiperestimulación de CRH produce una disminución de los pulsos de GnRH que conlleva una disminución de los pulsos de LH y FSH. El patrón de secreción de LH es similar al período prepupal, lo que induce un descenso de la producción de estradiol y progesterona, anovulación y ausencia de desarrollo folicular.

Los hallazgos bioquímicos referidos son similares a los de la depresión mayor o la amenorrea del síndrome de Cushing^{14,15}.

Diversos estudios tratan de delimitar el grado de respuesta neuroendocrina a distintos tipos de estrés, psicológico o metabólico. Además, algunos individuos son más o menos respondedores ante una situación similar de estrés. Las mujeres con amenorrea hipotalámica comparadas con las mujeres eumenorreicas o

con otras causas de anovulación tienen una actitud más negativa acerca de eventos vitales cercanos. La pérdida de peso y el ejercicio actúan como estrés metabólico. Estudios en monos entrenados en ejercicio demuestran que la suplementación calórica revierte la anovulación. Por otra parte, la restricción calórica acompañada de ejercicio poco intenso aumenta la proporción de anovulación.

En un trabajo reciente de Loucks et al intentan cuantificar la restricción calórica necesaria para inhibir el GnRH en fase folicular. Un déficit de energía del 33% no tiene impacto en la frecuencia de pulsos de LH, mientras que un déficit de energía del 75% indujo una disminución de los pulsos de LH del 40%. El valor del cortisol se incrementó en el 30%, similar a lo observado en mujeres con amenorrea hipotalámica¹⁶.

El tratamiento óptimo del hipogonadismo inducido por estrés debe ser revertir la causa que condujo a la inhibición hipotalámica del eje gonadal. En este aspecto la intervención no farmacológica de manejo del estrés mediante terapia conductual, técnicas de relajación, terapia psicoeducacional individual por personal entrenado producen mejoría a largo plazo. El alprazolam se ha utilizado en algunos estudios con mejoría de la función gonadal al producir una inhibición del eje HHA. Sin embargo, no es recomendable en mujeres que desean gestación. Se deberá recomendar, a los pacientes con bajo peso, tratamiento nutricional y disminución de la actividad física.

En algunos casos puede estar indicado el tratamiento hormonal sustitutivo (THS), basándonos en que el punto básico del tratamiento es la deprivación de esteroides gonadales, si bien los datos disponibles ponen de manifiesto que el THS no revierte la pérdida de masa ósea ni proporciona cardioprotección en situaciones de estrés metabólico¹⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chung RT, Misrahi J, Sahani DV. Case 33-2006. A 43-years-old man with diabetes, hypogonadism, cirrhosis, arthralgias and fatigue. *N Engl J Med.* 2006;355:1812-9.
2. Dobs AS, Dempsey MA, Ladenson PW, Polk BF. Endocrine disorders in men infected with human immunodeficiency virus. *Am J Med.* 1988;84:611-6.
3. Rietschel P, Corcoran C, Stanley T, Basgoz N, Klibanski A, Grinspoon S. Prevalence of hypogonadism among men with weight loss related to human immunodeficiency virus infection who were receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis.* 2000;31:1240-4.
4. Crum NF, Furtek KJ, Olson PE, Amling CL, Wallace MR. A review of hypogonadism and erectile dysfunction among HIV-infected men during the pre- and post HAART eras: Diagnosis, pathogenesis and management. *AIDS Care.* 2005;19:655-71.
5. Lo JC, Schambelan M. Reproductive function in human immunodeficiency virus infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2338-41.
6. Poretsky L, Can S, Zumoff B. Testicular dysfunction in human immunodeficiency virus-infected men. *Metabolism.* 1995;44:946-53.

7. Crum-Cianflone NF, Bavarro M, Hale B, Amling CL, Truett A, Brandt C, et al. Erectile dysfunction and hypogonadism among men with HIV. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21:9-19.
8. Bassin S, Parker RA, Sattler F, Haubrich R, Alston B, Umbleja T, et al. Effects of testosterone supplementation on whole body and regional fat mass and distribution in human immunodeficiency virus-infected men with abdominal obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92:1049-67.
9. Grinspoon S, Corcoran C, Stanley T, Baaj A, Basgof N, Klibanski A. Effects of hypogonadism and testosterone administration in depression indices in HIV-infected men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:60-5.
10. Hadigan C, Corcoran C, Piecuch S, Rodriguez W, Grinspoon S. Hyperandrogenemia in human immunodeficiency virus-infected women with lipodystrophy syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3544-50.
11. Chrousos GP, Torpy DJ, Gold PW. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: Clinical implications. *Ann Intern Med*. 1998;129: 229-40.
12. Ferin M. Stress and the reproductive cycle. *J. Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1768-74.
13. Mastorakos G, Pavlatou MG, Mizamtsidi M. The hypothalamic-pituitary-adrenal and the hypothalamic-pituitary-gonadal axes interplay. *Pediatr Endocrinol Rev*. 2006;3 Suppl 1: 172-81.
14. Berga SL, Loucks TL. The diagnosis and treatment of stress-induced anovulation. *Minerva Ginecol*. 2005;57:45-54.
15. Kalantaridou SN, Makrigiannakis A, Zoumakis E, Chousos GP. Stress and the female reproductive system. *J Reprod Immunol*. 2004;62:61-8.
16. Loucks AB, Thurma JR. Luteinizing hormone pulsatility is disrupted at a threshold of energy availability in regularly menstruating women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88:297-311.