

Trabajo Original

Toxicología Clínica

Variabilidad del ciclo menstrual en mujeres consumidoras habituales de cannabis

Silvia García Valle¹, Francisco Palacín Vega², Joaquín López Marcos³, Bárbara Hernández Barreiro⁴, Esteban Mamani Quispe⁵, Ángel García Iglesias⁶.

1. Silvia. Licenciada en Farmacia. Master en toxicología
2. Jefe de sección de drogodependencias del Servicio Territorial de Sanidad de Salamanca
3. Profesor asociado Departamento de Cirugía. Universidad de Salamanca
4. Médico residente de Ginecología. Hospital Universitario de Salamanca
5. Médico residente de Ginecología. Hospital Universitario de Salamanca
6. Profesor Titular Obstetricia y Ginecología. Universidad de Salamanca

Correspondencia: Silvia García Valle, e-mail: silviagv00@hotmail.com

Resumen

El consumo de marihuana produce cambios fisiológicos alterando la función reproductora. Los efectos dependen de la dosis, pudiendo dar lugar a la depresión grave del sistema respiratorio.

Objetivo: Conocer los efectos que ejerce la marihuana sobre la función endocrina que regula el ciclo menstrual.

Material y métodos: Se ha valorado la función hormonal de 43 pacientes consumidoras habituales de marihuana que presentaban alteraciones menstruales, comparándose con un grupo control de pacientes no consumidoras y que no estaban sometidas a tratamiento hormonal.

Se determinaron mediante radioinmunsayo estrógenos, progesterona, FSH, LH, y testosterona.

Resultados: El consumo de marihuana disminuye los niveles de gonadotropinas, FSH y LH. Los estrógenos presentan valores similares a los del grupo control, siendo los valores de progesterona, testosterona y prolactina, inferiores a los del grupo control.

La alteración menstrual más frecuente detectada fue la polimenorrea.

Palabras clave: Cannabis, alteraciones hormonales, ciclo menstrual

Abstract

Variability of the menstrual cycle in women with regular consuming of cannabis

Marijuana use produces physiological changes which alter the reproductive function. The effects depend on the dose which could lead to a severe depression of the respiratory system.

Aim: To know the effects that marijuana exerts on the endocrine function which regulates the menstrual cycle.

Material and methods: It has been assessed the hormonal function of 43 patients who were regular marijuana smokers. They presented menstrual alterations, comparing with a group of non consumer patients who did not undergo hormonal treatment.

They were determined by means of radioimmunoassay, estrogens, progesterone, FSH, LH and testosterone.

Result: It has been checked that marijuana use decreases gonadotropins, FHL and LH levels. Estrogens presented similar values to the controled group, being progesterone, testosterone and prolactine values lower than the controled group.

The menstrual alteration more frequently detected was the polymenorrhea.

Key words: Marijuana, hormonal alterations, menstrual cycle.

Introducción

Recientemente ha aumentado el interés y la importancia que ejerce el consumo de drogas sobre el organismo de la mujer, de tal forma que se ha incrementado el interés científico por la potencial influencia que ejerce el consumo de drogas sobre el ciclo menstrual y las hormonas que lo regulan⁽¹⁾.

Entre las sustancias que pudieran influir sobre el ciclo menstrual se encuentran la cocaína, alucinógenos o la marihuana (*Cannabis sativa*) que es la segunda droga más consumida por los jóvenes en casi todos los países del mundo⁽²⁾. La marihuana contiene más de 400 componentes, con el término químico único de la planta *Cannabis* que es llamada cannabinoide, siendo el principal el delta-9-tetrahidrocannabinol (THC), y otros como el cannabidiol (CBD) y el cannabinol (CBN). El THC es el más potente psicoactivo. La acción alucinógena está mediada por receptores cannabinoides (CB1 y CB2) en el sistema nervioso central y en ciertos tejidos periféricos⁽³⁾. Sus preparaciones han sido utilizadas con fines medicinales y/o recreativos desde hace mucho tiempo y por diversas culturas. Esta singularidad que significa la utilización dual (común por otro lado, a drogas derivadas de plantas), uso terapéutico versus recreacional es también un tema de actualidad⁽⁴⁾. Por el momento, el cannabis está considerado como una droga blanda por su baja toxicidad, con relación a otras drogas de consumo⁽⁵⁾. Las posibles propiedades reforzadoras de los cannabinoides psicoactivos permanecen sujetas a un interesante debate social y científico, hasta conocer con mejor detalle cuál es el alcance de su capacidad reforzadora y qué mecanismos neurobiológicos comparte con el resto de las drogas⁽⁶⁾. Aunque se conocen bien los efectos de esta droga sobre la biología de las personas, como pueden ser los efectos conductuales sobre la agresividad, la actividad locomotora, la memoria, la temperatura, y el aparato cardio-respiratorio entre otros⁽⁷⁾, existen escasos estudios que hagan referencia a la acción que ejerce la marihuana sobre el sistema endocrino-reproductor en la especie humana⁽⁸⁾, no siendo fácil completar estos trabajos, ya que en muchas ocasiones se consume asociada con otros productos, como puede ser el alcohol, entre otros, circunstancia que delimita la obtención de resultados.

Nuestro objetivo es conocer los efectos que ejerce el consumo de marihuana sobre las hormonas que regulan el ciclo menstrual y los efectos que ejercen sobre él.

Material y Métodos

Diseño de investigación: Estudio observacional retrospectivo.

Población estudio: Se han incluido 47 pacientes mujeres en edad reproductiva con edades comprendidas entre los 17 y los 29 años, todas ellas fumadoras habituales de marihuana, a dosis variables, consumidoras de bebidas alcohólicas en cantidad escasa o moderada y que fueron remitidas desde sus centros de atención primaria, servicios de psiquiatría y medicina interna por presentar alteraciones menstruales. No se incluyeron pacientes gestantes ni pacientes sometidas a tratamientos hormonales. A todas se les realizó una exhaustiva historia clínica. A las que manifestaron ser consumidoras habituales de marihuana, se les realizó exploración ginecológica completa que incluía: exploración clínica de genitales externos y genitales internos así como técnicas de imagen para determinar tamaño del útero y ovarios, y exploración reglada del tracto genital inferior.

Criterios de inclusión: Las pacientes debían presentar alteraciones menstruales como factor prioritario asociado al consumo de marihuana. Se descartaron las pacientes que presentaban patología orgánica uterina y ovárica detectada por ecografía. El tiempo de adicción debía ser al menos de un año.

Procedimiento y Técnica

A todas las pacientes consumidoras de marihuana y que reunían los criterios de inclusión se les ha valorado la influencia que ejerce el consumo habitual de marihuana sobre las hormonas que intervienen en el ciclo menstrual: estrógenos, progesterona, LH, FSH, prolactina y testosterona, Así mismo, se han estudiado sus características menstruales mediante el esquema menstrual de Kaltenbsch en el que se controlan los caracteres menstruales de los 6 últimos meses. Para realizar el estudio hormonal se les realizó la

extracción de 10 cc de sangre venosa en fase folicular, a primera hora de la mañana y después de llevar al menos 12 horas sin haber consumido ningún tipo de tóxico.

Se estableció un grupo control de 22 mujeres no consumidoras de marihuana y que no presentaban alteraciones menstruales ni alteraciones orgánicas y no estaban en tratamiento hormonal. Las determinaciones hormonales del grupo de estudio y control se realizaron mediante radioinmunoensayo, midiéndose los niveles de LH y FSH en mIU/ml y los estrógenos y progesterona en pg/ml.

Las mujeres incluidas en este protocolo fueron informadas y autorizaron su inclusión en el mismo.

Criterios de eficacia: Queda establecida por el tamaño de la muestra estadística el tiempo de adicción. El nivel de confianza fue del 95 %. El nivel de significación fue del 0,05.

Análisis estadístico: Los parámetros reseñados anteriormente han sido tratados mediante análisis de varianza y X². Se realizó mediante el programa SPSS versión 17 implementado para PC.

Resultados

En la tabla I se describen las alteraciones menstruales identificadas en las pacientes estudiadas. El 48,93 % presentaban polimenorrea (significativo con relación a los otros parámetros estudiados) seguidas del 27,65 % con hipermenorrea. La alteración menos frecuente fue la oligomenorrea, con el 8,51 %.

La tabla II representa los valores hormonales de las pacientes estudiadas. Las diferencias más llamativas están referidas a los valores de prolactina y testosterona. La progesterona, LH y FSH son inferiores en el grupo de pacientes que en el control. Por otra parte los valores de estradiol también son inferiores en el grupo de pacientes consumidoras.

Discusión

Los efectos que produce el consumo del cannabis sobre la reproducción están relacionados con la secreción hormonal y afectan tanto al hombre como a la mujer^(9, 10). En la <http://www.sertox.com.ar/retel/default.htm>

mujer el delta 9-THC produce una disminución de la secreción de FSH y LH y de la prolactina⁽¹¹⁾. La capacidad del delta 9-THC de disminuir la liberación de LHRH del hipotálamo es revertida por naloxona, lo que indica que el sistema opioide endógeno está implicado en este efecto⁽¹²⁾. Posiblemente, el delta 9-THC se comporta como un competidor leve de la unión de estradiol a sus receptores citoplasmáticos. De hecho, parece que el efecto de delta 9-THC es más el de un agonista parcial a dosis iniciales que produce efecto estrogénico⁽¹³⁾. Este hecho se ha podido comprobar en ratas ya que aumenta el peso y la vascularización uterina en ratas ovariectomizadas⁽¹²⁾.

En mujeres se ha observado que concentraciones bajas de cannabinoides como las que se alcanzan con un cigarrillo de marihuana puede disminuir el pico de la LH plasmática⁽¹⁴⁾. La exposición crónica a la marihuana produce efectos adversos sobre el sistema endocrino y reproductor en humanos, de tal forma que en la mujer puede llegar a suprimir la ovulación, además de múltiples alteraciones sobre las hormonas que intervienen en el ciclo menstrual⁽¹⁵⁾, circunstancia que ha sido referida por Nahas⁽¹⁶⁾ Ashton⁽¹⁷⁾ Khalsa⁽¹⁸⁾ Brown⁽¹⁹⁾. Se sabe que el THC se acumula en los tejidos debido a la solubilidad en los lípidos, ya que tiene una estructura carbocíclica similar a la de los esteroides, mostrándose mucho más activo el THC que el resto de cannabinoides⁽²⁰⁾. Se han estudiado los efectos adversos producidos por los cannabinoides en los receptores estrogénicos⁽²¹⁾. Los estudios experimentales refieren marcada controversia⁽²²⁾, se ha señalado en estudios recientes que los cannabinoides no estimulan la actividad estrogénica⁽¹³⁾, aunque últimamente se ha señalado por Takamura⁽²³⁾ y Kamiya⁽²⁴⁾ que el fumar marihuana sí induce respuesta estrogénica, además la relación entre el fumar cigarrillos y su repercusión en la salud de la mujer incluye el riesgo de cáncer de mama⁽²⁵⁾. Vescovi⁽²⁶⁾ señala la alteración de la fase luteínica del ciclo menstrual.

Con relación a las otras hormonas que intervienen en el ciclo menstrual, existen pocos estudios que refieran alteraciones en las gonadotropinas, tanto en el hombre como en la mujer, evidenciándose más los efectos en la mujer. La influencia del cannabis en el comportamiento sexual depende de la dosis consumida, evidenciándose circunstancias similares en determinadas especies animales, pudiendo comprobar una disminución de las

gonadotropinas y una disminución de los niveles de testosterona^(20, 27). Se ha podido determinar que el consumo habitual de cannabinoides disminuye los niveles de prolactina en plasma con relación a los grupos de personas no consumidoras⁽²⁸⁾.

En resumen, el consumo habitual de cannabis produce alteraciones del ciclo menstrual con alteraciones confirmadas en los valores de estrógenos, progesterona, gonadotropinas, prolactina y testosterona.

Tabla I. Descripción de las alteraciones menstruales en las pacientes estudiadas

	FA	FR
OLIGOMENORREA	4	8,51
HIPOMENORREA	7	14,89
POLIMENORREA	23	48,93
HIPERMENORREA	13	27,65
TOTAL	47	

P < 0,05

Tabla II. Valores hormonales determinados en el grupo de pacientes estudio y en el grupo control (LH y FSH en mIU/ml y los estrógenos y progesterona en pg/ml)

	GRUPO PACIENTES		GRUPO CONTROL	
	MEDIA	D. TÍPICA	MEDIA	D. TÍPICA
LH	4,79	± 2,26	6,36	± 2,33
FSH	5,01	± 3,03	6,81	± 1,93
ESTRADIOL	43,07	± 7,81	52,09	± 8,66
PROGESTERONA	0,96	± 0,70	1,03	± 0,87
PROLACTINA	17,19	± 4,31	21,6	± 5,28
TESTOSTERONA	0,26	± 0,13	0,42	± 0,26

P < 0,05

Bibliografía

1. Fatore L,Altea S, Fratta W. Sex differences in drug addiction: areview of animal and human studies. Womens Health 2008;4:51-65.
2. Dean AJ, Mc Bride M, Macdonald EM, Connolly I, Mc Dermott BM. Gender differences in adolescents attending a drug and alcohol withdrawal service. Drug alcohol rev. 2010; 29: 278-285
3. Delong GT, Wolc CE, Poklis A, Lichtman AH. Farmacological avaluation of the natural constituent of cannabis sativa cannabichromene and its modulation by delta(9)-tetrahydrocannabinol. Drung alcohol depend 2010;8:56-63.
4. Maldonado R, Rodriguez de Fonseca F. Cannabiniod addiction:behavioral models and neural correlates.J Neurosci 2002;22:3326-3331.
5. Hart CL, Ilan AB, Gevins A, Gunderson EW,Role K, Colley J, Foltin RW. Neurophysiological and cognitive effects of smoked marijuana in frequent users. Pharmacol Biochem Behav 2010;96:333-341
6. Koch G, Mori F, Codeca C, Kusayanagy H, Monteleone H, et al: Cannabis –based treatment induces polarit-reversing plascicity assessed by theta stimulation in humans. Brain Stimul 2009;2:229-233.
7. Iverson LI. Marihuana: conocimiento científico actual. Pag 52. Barcelona. Ariel 2001.
8. Carey JC. Pharmacologycal effects on sexual function. Obst. Gynecol Clin North Am 2006; 33:599-620.
9. Rettori V, De Laurentis A, Fernandez-Solari J. Alcohol and endocannabinoids: neuroendocrine interactions in the reproductive axis. Exp Neurol 2010; 224:15-22.
10. Becker JB, Hu M. Sex differences in drug abuse. Front Neuroendocrinol 2008; 29:36-47.
11. Cone EJ, Johnson RE, Moore JD, Roache JD. Acute effects of smoking marijuana on hormones subjective effects and performance in male human subjects. Pharmacol Biochem Behav 1986;24:1749-1754.
12. Lorenzo P, Ladero JM, Leza JC, Lizasoain I. Drogodependencias. Pag. 280. 2ª ed. Ed. Panamericana.2003.

13. Soo YL, Seung MO, Kyu HCH. Estrogenic effects of marijuana smoke condensate and cannabinoid compounds. *Toxicol Applied Pharmacol.* 2006;214:270-278.
14. Jukic AM, Weinberg CR, Baird DD, Wilcox AJ. Life-Style and reproductive factors associated with phase length. *J Womens Health* 2007;16:1340-1347.
15. Turner JM, de Wit H. Menstrual cycle phase and responses to drugs of abuse in human. *Drug Alcohol Depend* 2006;84:1-13.
16. Nahas G, Latour C. The human toxicity of marijuana: a review- *Med J.Aus.* 1992;156:495-497-
17. Ashton CH. Pharmacology and effects of cannabis: a brief review. *Br J Psychiatry.* 2001;178:101-106
18. Khalsa JH, Genser S, Francis H, Martin B. Clinical consequences of marijuana. *J Clin Pharmacol* 2002;42:7-10
19. Brown TT, Dobs AS. Endocrine effects of marijuana: a review *J Clin Pharmacol* 2002;42:90-96
20. Watanabe K, Motoya E, Matsuzawa N, Funahashi T, et al. Marijuana extracts possess the effects like the endocrine disrupting chemicals. *Toxicology* 2005;206:471-478
21. Sauer MA, Rilka SM, Hawks RL, Cutler GB, Loriaux DL: Marijuana: interaction with the estrogen receptor. *J Pharmacol Exp Ther.* 1983;224:404-407
22. Navas JM, Segner H. In vitro screening of the antiestrogenic activity of chemicals. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2008; 4:605-617.
23. Takamura-Enya T, Ishihara J, Tahara S, Goto S, et al. Analysis of estrogenic activity of foodstuffs and cigarette smoke condensates using a yeast estrogen screening method. *Food Chem Toxicol* 2003;41:543-550
24. Kamiya M, Toriba A, Onoda Y, Kizu R, Hayakawa K. Evaluation of estrogenic activities of hydroxylated polycyclic aromatic hydrocarbons in cigarette smoke condensate. *Food Chem Toxicol* 2005;43:1017-1027
25. Strohsnitter WC, Noller KL, Titus L, Troisi R, et al. Breast cancer incidence in women prenatally exposed to maternal cigarette smoke. *Epidemiology* 2005;13:342-345

26. Vescovi PP, Pedrazzoni M, Michelini M, Maninetti L, Bernardelli F, Passeri M. Chronic effects of marijuana smoking on luteinizing hormone follicle-stimulating hormone and prolactin levels in human males. *Drug Alcohol Depend* 1992; 30:59-63
27. Gorzalka BB, Hill MN, Chang SC. Male-female differences in the effects of cannabinoids on sexual behavior and gonadal hormone function. *Horm Behav* 2010; 58: 91-99
28. Ranganathan M, Braley G, Pittman B, Cooper T, Perry E, Krystal J, D'Souza DC. The effects of cannabinoids on serum cortisol and prolactin in humans. *Psychopharmacology* 2009; 203: 734-744.

Recibido: 04/11/10

Aceptado: 18/11/10