

# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 3 Número 2: Junio 2005 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



1922



*Diabetes*

*Hormona  
de Crecimiento*

*Hemostasia*

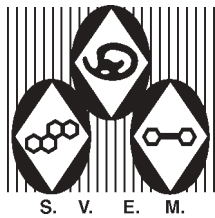
*Dispositivos*



**Ahora  
en Venezuela**

2004

*Novo Nordisk Venezuela Casa de Representación, C.A.  
Av. Orinoco, Torre D&D, piso PT-Sur.  
Urbanización Las Mercedes, Caracas, Venezuela.  
Telf.: (0212) 993.51.77 - [www.novonordisk.com](http://www.novonordisk.com)*



**SOCIEDAD  
VENEZOLANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO**

**Junta Directiva SVEM**  
Período 2004-2006

*Presidente*

Dr. Franklin Ablan Candia

*Secretario*

Dr. Claudio Urosa

*Tesorera*

Dra. Ileana Malagola de Selle

*Vocales*

Dra. Anabel Mejías

Dr. Mario Briceño

Colegio Médico del Edo. Miranda,  
Av. El Golf, Urb. El Bosque.  
Caracas 1050 - Venezuela

Tel.: (0212) 731.50.02

e-mail: svem50@cantv.net  
www.svem.org

**Publicación:**

La Revista Venezolana  
de Endocrinología se publica  
cuatrimestralmente.

**Registro:**

ISSN: 1690-3110

**Depósito legal:**

pp.200202ME1390

Está registrada en el Índice de  
Revistas Venezolanas de Ciencia  
y Tecnología (REVENCYT)  
Código RVR034.

*Arte Digital:*

MID548 r.l. 0414-748.90.35 - (0274) 414.84.16

*Impresión:*

Editorial Venezolana C.A.

---

# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

---

**Propósito**

La Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (RVEM) es el órgano de divulgación científica de la Sociedad Venezolana de Endocrinología y Metabolismo (SVEM). La RVEM es un vehículo importante para dar a conocer los resultados de las investigaciones que se realizan en el área endocrinológica con el propósito de facilitar el trabajo de los endocrinólogos y especialistas afines, para así mejorar la calidad de vida de la población. La revista aparece en 3 números anuales y publica: editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, temas de actualidad (incluye comentarios de menor extensión que los artículos, narraciones de experiencias y acontecimientos nacionales y regionales, informes sobre el estado de proyectos y programas, resultados de reuniones, simposios y conferencias en los que participa la SVEM), instantáneas, que son resúmenes de artículos recién publicados en otras revistas destacadas y cartas dirigidas al editor con la intención de esclarecer, discutir o comentar de manera constructiva las ideas expuestas en la revista.

**Comité Editor**

*Editor-Director*

Dr. Jesús A. Osuna C.

*Editor de Producción*

M.Sc. Gabriela Arata-Bellabarba

*Editores Asociados*

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

Dra. Mariela Paoli de Valeri

Dra. Lilia Uzcátegui de Saughi

*Secretaria*

Lic. Vanessa Villarroel

**Dirección**

Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida - Venezuela. Fax: (58 274) 240.36.45; 271.0436. e-mail: josunac@cantv.net. arabella@intercable.net.ve

**Suscripción**

La RVEM se envía por suscripción o en calidad de canje. El precio anual de la suscripción es de Bs. 15.000 para los miembros de la SVEM y de Bs. 21.000 para los no miembros. El precio para los demás países es de \$ 70; no está incluido el gasto del envío.



---

# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Volumen: 3 • Número: 2 • Junio 2005

---

## Contenido

### Editorial

SOBRE LA VEJEZ  
Jesús A. Osuna C. 1

### Revisiones

“ADICCIÓN” AL AZÚCAR: ¿MITO Ó  
REALIDAD?  
Pedro Rada, Nicole M. Avena y Bartley G.  
Hoebel 2

TRASTORNOS MENSTRUALES DE LA  
ADOLESCENTE.  
Yajaira Zerpa de Miliani 13

EFFECTOS DE LA TERAPIA HORMONAL  
SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE  
PROTEINA C REACTIVA  
Elsy Velázquez-Maldonado 21

### Casos Clínicos

HERMAFRODITISMO VERDADERO.  
Sánchez de La Cruz B, Guzmán J, Carrero F,  
Nieto A, Pérez M, Caraballo A, García V. 25

### Instrucciones a los autores

## Contents

### Editorial

ABOUT AGING?  
Jesús A. Osuna C. 1

### Review

“ADDICTION” TO SUGAR: MYTH OR REA-  
LITY?  
Pedro Rada, Nicole M. Avena y Bartley G.  
Hoebel 2

MENSTRUAL ABNORMALITIES IN ADO-  
LESCENTS  
Yajaira Zerpa de Miliani 13

EFFECTS OF HORMONAL THERAPY ON C  
REACTIVE PROTEIN CONCENTRATION  
Elsy Velázquez-Maldonado 21

### Clinical cases

TRUE HERMAPHRODITISM  
Sánchez de La Cruz B, Guzmán J, Carrero F,  
Nieto A, Pérez M, Caraballo A, García V. 25

### Instructions to authors

---

# **SOBRE LA VEJEZ. Editorial**

*Jesús Alfonso Osuna C.*

Sobre la vejez y sobre los viejos abundan los análisis y las reflexiones, con muy pocas acciones para aliviar penurias diarias, sufrimientos, desdichas, incomprensiones y la incertidumbre del mañana para quienes cumplieron ésta etapa de su vida.

Recordemos que al finalizar el siglo XX el valor de la esperanza de vida al nacer aumentó en 25 años, comparada con la del comienzo de siglo, cambiando la estructura de la población, con una tendencia al aumento de las personas de mayor edad. Estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2050, nos dicen que de la población mundial, que será de 9 billones de habitantes, el 16% serán mayores de 65 años. Esto crea un reto de grandes dimensiones, en lo que concierne a políticas de seguridad social para nuestra población. Se requiere del Estado Venezolano una mayor y más efectiva sensibilidad y responsabilidad social para atender los problemas de tan importante grupo de personas que en nuestro país está cercano al 5 por ciento de su población.

Preocupa que algunas de las llamadas medicinas alternativas intenten ocuparse del problema, con ofertas tentadoras, como **tratamientos anti-envejecimiento**, los cuales se ofrecen a una población con escasa o nula información sobre los factores que pueden condicionar el deterioro de sus funciones vitales prematuramente. Peor aún, sin que se les haga entender a las personas que la salud es un todo, como bien integral.

Hay varias teorías sobre el envejecimiento en los humanos. Una de ellas, es la acumulación de mutaciones en el ADN, lo cual degrada progresivamente su código de información; otra es la deficiencia de los mecanismos de reparación del ADN mitocondrial, y por último, el envejecimiento de las **células madre**, tornándolas cada vez menos eficientes; estas anomalías conducen a la senilidad replicativa del material genético en nuestros órganos, particularmente en el sistema nervioso central, donde usualmente se inician los cambios más dramáticos. Los procesos mencionados constituyen el **paradigma genético**, a los cuales se suman los componentes no menos importantes del **paradigma ambiental**, con la carga de factores, de extraordinaria capacidad destructiva de nuestro hábitat: el impacto de los contaminantes, particularmente los generados por la gran industria, que a diario y sin controles efectivos, vuelcan materiales letales que contaminan aguas y suelos, con

un efecto residual que perdurará por siglos y siglos, afectando toda forma de vida sobre nuestro planeta. Es fácil advertir que los factores que integran estas dos teorías interactúan entre sí, agravando y perpetuando el daño sobre el material genético y por ende sobre la capacidad y la reserva funcional de todas nuestras células.

Frente a estas realidades es bueno mencionar un pensamiento del Profesor Arturo Eichler, recordado y apreciado Investigador Conservacionista: “La legítima utilización y la conservación de la Tierra y los recursos naturales, con todos sus alcances económicos y culturales, han permanecido relegadas en lo educativo y en lo técnico, en nuestro medio. Entretanto, en escala global el problema conservacionista ha venido aumentando en extensión y profundidad, con la abierta amenaza de la pérdida de la calidad del medio ambiente total, a causa de la contaminación de las aguas y del aire, contagiándose también todo lo viviente: hombres, animales y plantas”.

Entonces, ¿qué hacer para mejorar nuestras condiciones de vida en la medida que envejecemos?. Las acciones para conservar la salud debieran ser materia obligada o por lo menos estimulantes para los más jóvenes, a edades muy tempranas, cuidando su alimentación, evitando tóxicos y practicando una actividad física regular; es decir, educando para cuidar la salud. La primera de esas acciones crea gran angustia, porque los índices de pobreza y desnutrición crecen en las poblaciones de mayor riesgo: infantes, escolares y adolescentes. Lo segundo, seguirá siendo segundo, por mala información en los que pueden y por las carencias de los más necesitados. Entonces, la esperanza de vida que en éste país ha alcanzado los 73 años, en lo inmediato no se acompañará de una mayor esperanza de salud. El envejecimiento biológico no es reversible, pero puede ser controlado, cultivando la juventud como el bien más preciado.

En relación con estos problemas, son urgentes las acciones del Estado Venezolano para cuidar a los gerontes, pero igualmente debieran ser los programas para garantizar una mejor calidad de vida de las futuras generaciones. Las tan promocionadas **curas anti-envejecimiento**, algunas de ellas cargadas de tremenda superchería, sólo son buenas para que algunos rejuvenezcan mirándose en su espejo cotidiano y para el lucimiento ocasional de su envoltura.

# “ADICCIÓN” AL AZÚCAR: ¿MITO Ó REALIDAD? Revisión

**Pedro Rada<sup>1,2</sup>, Nicole M. Avena<sup>2</sup> y Bartley G. Hoebel<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Laboratorio de Fisiología de la Conducta, Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Mérida-Venezuela 5101-A

<sup>2</sup>Department of Psychology, Princeton University, Princeton, NJ, 08544

## RESUMEN

Popularmente se habla de “adictos a los dulces”, sin embargo, nunca se ha estudiado de manera sistemática la existencia de este tipo de adicción a un alimento. Este concepto es de gran importancia cuando en los países desarrollados surge una gran lucha legal contra las grandes cadenas de comida rápida por asegurar, los litigantes, que estas compañías manejan estrategias que favorecen a la adicción y que son responsables de una de las calamidades médicas más importantes del momento que es la obesidad. La adicción se define como el uso compulsivo e incontrolable de una droga de adicción. Los expertos en el área describen 3 etapas en la adquisición y desarrollo de esta enfermedad. La primera que consiste en el escalamiento y “atracción” de la droga, seguido en una segunda instancia de la dependencia y por último, el deseo imperioso y recaída. A continuación presentaremos un modelo animal de dependencia al azúcar con características muy semejantes a los que se observan con las drogas de adicción y que nos señalan que los sistemas neurales para la conducta alimentaria son probablemente compartidos por las drogas de adicción.

**Palabras claves:** Adicción, azúcar, dulce.

## ABSTRACT

A person with a “sweet tooth” has a weakness for sugar and is popularly considered addicted to sweets. However, so far there has been no systematic research on the existence of an “addiction” to a natural food. This concept of “addiction” to a food has gained great importance in developed countries where a fierce legal battle against the major fast food chains has started. It has been suggested that these companies use food strategies that promote an addictive behavior and could be responsible for one of the worst epidemics of our history, obesity. Experts in the field define drug addiction as a compulsive and uncontrollable use of a drug. They describe a series of stages in the acquisition and development of this disease. The first stage is bingeing and escalation of the drug use, followed by dependence, and a last stage determined by craving and relapse. In the present review, we will show a new animal model of sugar dependence with characteristics that mimic those of a drug of abuse. This research shows that foods, especially sugar, and drugs of addiction probably share the same neural systems.

**Key words:** Addiction, sweet.

## INTRODUCCIÓN

La obesidad ha surgido recientemente, en los países desarrollados y en vía de desarrollo, como un problema de salud público<sup>1,2</sup>. Es un factor de riesgo importante en la aparición de enfermedades vasculares (hipertensión arterial, aterosclerosis, infarto cardíaco y cerebral)<sup>3-5</sup> y endocrinas (síndrome metabólico, diabetes)<sup>6,7</sup>. Una de las razones de esta elevación en el número de obesos se debe a la ingesta y disponibilidad de comidas hipercalóricas, incluyendo las bebidas carbonatadas y “chucherías”. Popularmente se define como “un adicto al dulce” a

aquella persona que se torna ansiosa luego de períodos largos sin ingesta de dulces. Igualmente los pacientes obesos sometidos a dietas estrictas presentan cuadros depresivos y de ansiedad que asemejan a los estados de abstinencia de las drogas de adicción, lo que nos lleva a preguntar ¿Existe la adicción al azúcar?

## DEFINICIÓN DE ADICCIÓN

La adicción se define como el uso compulsivo, incontrolable, de una droga de abuso, a expensas de casi todas las actividades cotidianas y en ciclos que

Recibido: Enero 2005; Aceptado: Marzo 2005

**Dirigir correspondencia a:** Pedro Rada. Laboratorio de Fisiología de la Conducta. Facultad de Medicina. Universidad de los Andes Mérida-Venezuela. radap@ula.ve. Telf.: 0274-2403111

cada vez se intensifican más<sup>8-10</sup>. Los investigadores en el área han definido la existencia de 3 etapas en el desarrollo de la adicción. La primera etapa denominada en inglés “bingeing”, que se traduce como “atracción”, consiste en el consumo de una gran cantidad de la droga en una oportunidad e indica que ésta pasó de una droga de uso a ser una droga de abuso. Esta etapa se caracteriza por el incremento progresivo de la cantidad de droga que se usa (escalamiento). Igualmente en esta etapa se da la sensibilización de varios elementos conductuales. En modelos animales el más evidente es el de hipermotricidad, que va en aumento a medida que el animal se hace adicto. Este fenómeno es similar al que se produce en el drogadicto con una elevación de la actividad motora en la búsqueda y preparación del consumo<sup>11</sup>. La segunda etapa se caracteriza por la aparición de signos y síntomas que conforman el síndrome de abstinencia y señalan la etapa de dependencia. Por último, la tercera etapa caracterizada por el deseo imperioso de consumir la droga (“craving”) y las recaídas.

### LA DOPAMINA Y EL REFORZAMIENTO

La primera etapa de la drogadicción está vinculada a los efectos reforzadores (“placer”) de la droga. Se define como reforzador positivo a todo estímulo que provoque la repetición de la conducta para conseguir el reforzador. En esta categoría caen todas las drogas de adicción que se comportan como reforzadores positivos, al menos en etapas iniciales. Uno de los sistemas neurales involucrados en “el placer” o reforzamiento positivo es el dopaminérgico mesolímbico<sup>12-15</sup>. Está constituido por neuronas productoras de dopamina ubicadas en el área ventro- tegmental del mesencéfalo que se proyectan a la porción ventral del estriado, un área de gran importancia en el cerebro, que se considera la interfase entre el sistema límbico y el sistema motor, denominado núcleo accumbens<sup>16</sup>. Todas las drogas de adicción (con excepción de las benzodiazepinas) incrementan la liberación de dopamina en el accumbens<sup>17-24</sup>. Y al contrario, la inyección local de antagonistas dopaminérgicos disminuyen el consumo de la droga<sup>20, 25-27</sup>. Estos resultados confirman la importancia del sistema dopaminérgico en la adicción.

### ¿QUÉ DIFERENCIAS HAY ENTRE LAS CONDUCTAS NATURALES Y LA DROGADICCIÓN?

La elevación de la dopamina, como evento neuroquímico primordial en el reforzamiento producido por las drogas de adicción, también ocurre con las conductas naturales. El comer, beber y apareamiento elevan los niveles de dopamina en el

núcleo accumbens, e igualmente podemos suprimir estas conductas al suministrar localmente antagonistas dopaminérgicos<sup>19, 28</sup>. Entonces, la pregunta a hacerse es ¿cuál es la diferencia entre las conductas naturales no adictivas y las drogas de adicción? Una diferencia es que, al menos en el comer, un sabor agradable libera dopamina en una primera prueba, pero no en subsiguientes pruebas, a pesar de que el animal come y es evidente que le gusta<sup>29-33</sup>. Estos experimentos por DiChiara y colaboradores abrieron el debate sobre la función específica de la dopamina en el núcleo accumbens. Ellos sugieren que la dopamina funciona en la detección de algo novedoso y promueve la repetición de la conducta a través de otros sistemas neurales. Las drogas de adicción, a diferencia de las comidas, liberan siempre cantidades significativas de dopamina cada vez que se usan<sup>34</sup>.

### MECANISMOS COLINÉRGICOS DE LA SACIEDAD

Otra diferencia entre la drogadicción y las conductas naturales es que estas últimas poseen saciedad. Este hecho nos planteó hace varios años la necesidad de estudiar cual sería el neurotransmisor involucrado en este proceso, ¿acaso sería la misma dopamina o un sistema aparte? Partiendo de que el núcleo accumbens es un área cerebral importante en los mecanismos de reforzamiento y que este núcleo es realmente la porción ventral del estriado, cabía preguntarse si existía, como sucede en el funcionamiento motor, un sistema colinérgico que antagoniza la función de la dopamina. Debe recordarse que la enfermedad de Parkinson se produce por lesión de las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra que lleva a varios eventos negativos como son la bradiquinesia y la rigidez. Ambas son tratadas con drogas anticolinérgicas, lo cual nos hizo sospechar que una disminución de la dopamina está asociada a una elevación de la acetilcolina y que este último neurotransmisor puede antagonizar el efecto límbico de la dopamina en el núcleo accumbens. Esta hipótesis parece ser cierta para las conductas naturales. En experimentos, demostramos que la ingesta de una comida eleva los niveles de acetilcolina en el núcleo accumbens, pero esta elevación ocurre hacia el final de la comida, cuando el animal dejaba de comer, lo que sugiere que esta sustancia química podría estar involucrada en señalar la saciedad<sup>28</sup>. Otros experimentos realizados posteriormente demostraron que la inyección de péptidos, como la colecistoquinina, que inyectados en el núcleo paraventricular del hipotálamo inducen estados de saciedad en ratas hambrientas, provocaban elevaciones significativas

“Adicción” al azúcar: ¿mito o realidad?

en los niveles de acetilcolina en el núcleo accumbens<sup>35</sup>. Finalmente, la inyección de antagonistas muscarínicos en el núcleo accumbens favorecen el comer, retardando el momento de la saciedad, mientras que la inyección de agonistas hacen que animales hambrientos se sientan saciados (comunicación personal).

Para confirmar la hipótesis de si una elevación de la acetilcolina estaba involucrada en la aparición de la saciedad decidimos estudiar otra conducta natural, en este caso escogimos la conducta sexual, reconociendo que en el macho una vez producida la eyaculación se produce un período refractario, en el cual el macho evita cualquier contacto con la hembra en celo. En este modelo medimos los niveles de acetilcolina en los diferentes períodos del apareamiento y observamos que los niveles de acetilcolina solo se elevaron significativamente en el período refractario de la rata macho, lo que refuerza la posible función del sistema colinérgico en el núcleo accumbens como señal de saciedad (Hoebel, B. G., Armendáriz, K and Rada, P. en preparación).

### **EL BALANCE ENTRE LA DOPAMINA/ACETILCOLINA EN EL NÚCLEO ACCUMBENS DURANTE LA AVERSIÓN**

Los estados de saciedad son estados placenteros aunque se detiene la conducta. Esto ocurre por una elevación de la dopamina en el núcleo accumbens que promueve la conducta, simultáneamente hay elevación tardía de la acetilcolina que sirve para frenar la conducta. Eso nos llevó a preguntar de que manera funcionaría este sistema dual (dopamina/acetilcolina) en respuestas aversivas o desagradables. Como modelo animal inicial estudiamos el condicionamiento aversivo al sabor. Normalmente la rata toma grandes cantidades de “kool aid”, pero aprende a evitarlo, si la ingesta está asociada a un estímulo desagradable (en este caso cloruro de litio que le produce cólicos y malestar general). Al obligarla a tomar la bebida que previamente se asoció al litio, los niveles de acetilcolina se elevan significativamente en el núcleo accumbens, mientras que los de dopamina disminuyen, lo que sugiere que la elevación de acetilcolina asociado a una disminución de la dopamina en el núcleo accumbens señalan un estado desagradable<sup>36</sup>. Es más, la administración de un agonista colinérgico en el núcleo accumbens es suficiente para inducir un condicionamiento aversivo<sup>37</sup>.

Uno de los eventos más desagradables y aversivos que existen es el síndrome de abstinencia de las diferentes drogas de adicción. ¿Se repetirá la respuesta opuesta entre los neurotransmisores dopamina y acetilcolina en el núcleo accumbens

durante el síndrome de abstinencia? Efectivamente, este fenómeno se verificó en la abstinencia de la morfina, nicotina, diazepam y etanol<sup>23, 38-41</sup>, confirmando la hipótesis de que un desbalance entre la dopamina y acetilcolina en el núcleo accumbens es un signo neuroquímico de un estado desagradable, posiblemente aversivo.

### **ASOCIACION ENTRE LA CONDUCTA ALIMENTARIA Y LAS DROGAS**

No es extraño pensar que pueda existir la adicción a un alimento natural. Existe una estrecha relación entre la conducta alimentaria y la drogadicción. La mayoría de las drogas de adicción actúan como anoréxicos y una disminución de la ingesta alimentaria mejora el placer producido por las drogas<sup>42, 43</sup>. Igualmente, las enfermedades de la conducta alimentaria (anorexia, bulimia) predisponen a una mayor probabilidad de ser drogadicto<sup>44</sup>. Más aún, los pacientes adictos, al entrar a etapas de abstinencia, consumen altas cantidades de azúcar para aliviar este estado desagradable<sup>45, 46</sup>. También se sabe que el consumo de comidas gustosas, especialmente dulces, liberan grandes cantidades de opioides endógenos<sup>47-49</sup>. Tanto es así que la ingesta de dulces actúa como analgésico en modelos animales<sup>50, 51</sup>. Debemos también recordar que popularmente cuando un niño se golpea, el dolor es calmado con la ingesta de dulces y este efecto se debe a la liberación de opioides endógenos. Como puede verse no es descabellado pensar en la existencia de una adicción al azúcar.

### **PRIMERA ETAPA DE LA ADICCIÓN AL AZÚCAR EN UN MODELO ANIMAL**

“Atracón”

La primera pregunta que nos hicimos fue como administrar el azúcar, y vimos que la mejor manera era disolviéndola en agua a una concentración similar a la que se encuentra en nuestras bebidas gaseosas, una solución de sucrosa al 10%. Luego se nos planteó una segunda interrogante, ¿que horario sería el mejor? Podíamos darlo libremente (“ad libitum”) o hacerlo de manera restringida. Sabemos que en los modelos animales de alcoholismo, adicción a la cocaína y otras drogas, la adicción se consigue más fácil si a los animales se les restringe el horario. El acceso limitado a las drogas, hace que cuando la tienen, la consumen en grandes cantidades (“atracón”), lo que aumenta significativamente los niveles de dopamina y parece que este efecto contribuye a la adicción<sup>52</sup>. Ciertamente, los drogadictos no tienen disponibilidad permanente de la droga y el abuso es de manera restringida. Así que en un experimento inicial probamos diferentes



horarios y luego medimos el consumo durante la primera hora de consumo. Se pudo demostrar que si se restringía la comida y azúcar a 12 horas al día, dándole acceso a la comida y azúcar 4 horas después de apagarse la luz (comienzo del período de actividad en las ratas), como si perdieran el desayuno, durante 28 días producía una ingesta grande (>10% de la ingesta total del día) la primera hora de acceso, similar al “atacón” que se observa con las drogas de adicción y que definen el “bingeing” (ver figura 1A), parte importante de la primera fase de la drogadicción<sup>21</sup>.

#### Escalamiento

A continuación, usando el modelo de 12 horas de acceso restringido de azúcar al 10%, medimos el consumo diario de la solución para ver si se producía el escalamiento. Al igual que las drogas de adicción, se produjo un aumento progresivo de la ingesta, de 20 mL/día de azúcar el primer día hasta superar los 100 mL/día durante el día 28, alcanzando un máximo a los 11 días de iniciado el experimento (ver figura 1B). El escalamiento del consumo de la bebida azucarada no se debe a neofobia (los animales ante la presencia de un sabor agradable sólo prueban una pequeña cantidad para asegurarse que no se enferman) por que vemos como en nuestros experimentos la ingesta se incrementó progresivamente hasta el día 11, cuando llega a un límite, seguramente establecido por la capacidad gástrica<sup>21</sup>. Si se tratase de neofobia, el incremento de la ingesta de azúcar alcanzaría un máximo en el segundo ó tercer día.

#### Sensibilización conductual

Ya con los experimentos de los párrafos anteriores había elementos semejantes al observado con el consumo de drogas de adicción, sin embargo faltaba el elemento de sensibilización para demostrar que el azúcar al igual que otras drogas de adicción cumplía con los parámetros de la primera etapa. La sensibilización es el aumento o exageración de algunas conductas, especialmente motoras y está asociado al aumento de la administración de la droga y a la drogadicción. En modelos animales se observa un aumento significativo de la actividad motora que progresa a medida que el animal se hace cada vez mas adicto a la sustancia. Animales que han sido sensibilizados a una droga también muestran sensibilización cruzada. Esto significa que un animal sensibilizado con cocaína, aumentará su actividad locomotora al ser inyectado con otra droga de adicción. En este momento decidimos ver si el azúcar sensibilizaba de manera similar a las otras drogas de adicción. En un experimento pudimos ver que las ratas hechas adictas al azúcar al inyectarle anfetamina mostraban hiperactividad como si hubiesen sido inyectadas con anfetamina los días previos, cuando lo que recibieron fue azúcar, y al contrario, ratas sensibilizadas con anfetamina al darles acceso al azúcar (si eran adictas al azúcar) aumentaban la actividad motora como si el azúcar hubiese suplantado a la anfetamina. Estos resultados confirmaron el fenómeno de sensibilización cruzada con el azúcar<sup>53, 54</sup> y agrega más evidencias a favor de la adicción.

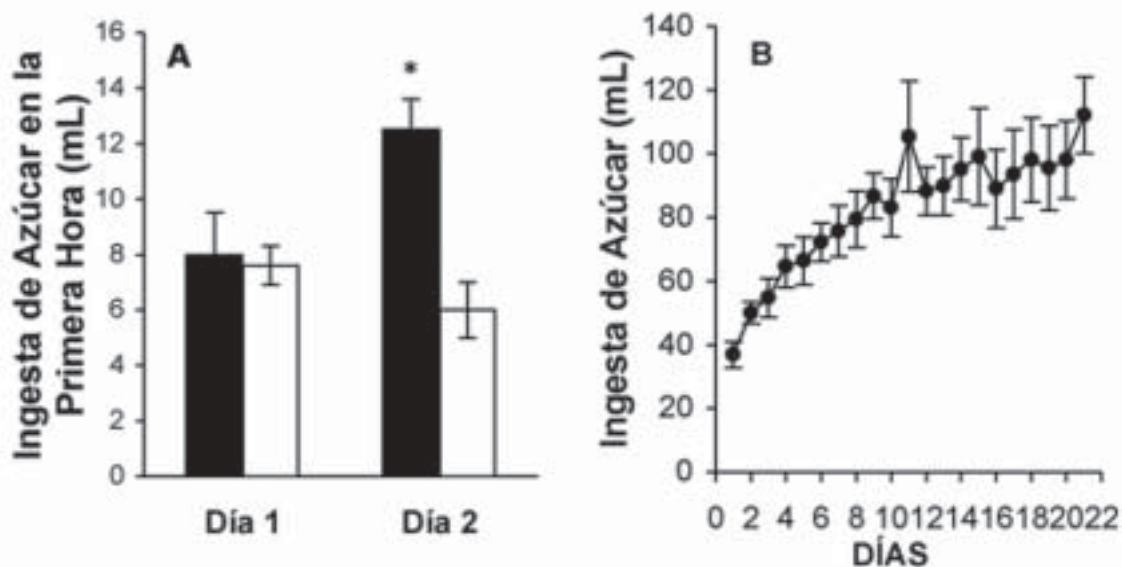


Figura 1. A- Sólo las ratas mantenidas en un horario restringido de azúcar (barras negras) mostraron un fenómeno de “atacón” (“bingeing”). Asterisco indica una  $P < 0.05$ . B- Escalamiento de la ingesta de azúcar durante los 21 días de ingesta de azúcar teniendo acceso limitado al alimento.

**Sensibilización de receptores dopaminérgicos y opioides en el accumbens**

Hay estudios que demuestran que la sensibilización se produce por cambios en diferentes receptores y en áreas específicas del cerebro<sup>21</sup>. Es por eso que decidimos ver si las ratas hechas “adictas” al azúcar presentaban cambios a nivel de receptores en núcleos cerebrales del sistema límbico. Específicamente utilizamos la técnica de autoradiografía para medir los cambios en los receptores opioides mu y dopaminérgicos en el núcleo accumbens, área ventro-tegmental, caudado, corteza frontal, tálamo; sólo se observaron cambios en los receptores dopaminérgicos y opioides mu en el núcleo accumbens, similares a los obtenidos durante la adicción a la cocaína. Estos resultados confirman que la sensibilización al azúcar observada en los experimentos conductuales tiene una base molecular semejante a la observada en otras adicciones<sup>55, 56</sup>.

**Liberación de la dopamina en ratas “adictas” al azúcar**

Desde el punto de vista neuroquímico, estudiamos el efecto de la ingesta de azúcar en ratas “adictas” al azúcar comparadas con ratas que tuvieron sólo dos exposiciones al azúcar. En primer lugar, replicamos los experimentos realizados por el grupo de DiChiara quienes consiguieron que la exposición repetida de un alimento gustoso para el animal sólo libera dopamina en la primera exposición y no en las subsiguientes exposiciones<sup>30, 32</sup>. Efectivamente, las ratas a las que se les permitió acceso al azúcar en 2 oportunidades mostraron un incremento significativo de la dopamina en el núcleo accumbens solo en la primera prueba, pero no así en las siguientes, en cambio las ratas hechas “adictas” al azúcar mostraron un reiterado incremento durante varias pruebas, similar a la respuesta obtenida con la inyección de las drogas de adicción (ver figura 2). Estos resultados sugieren que el sistema

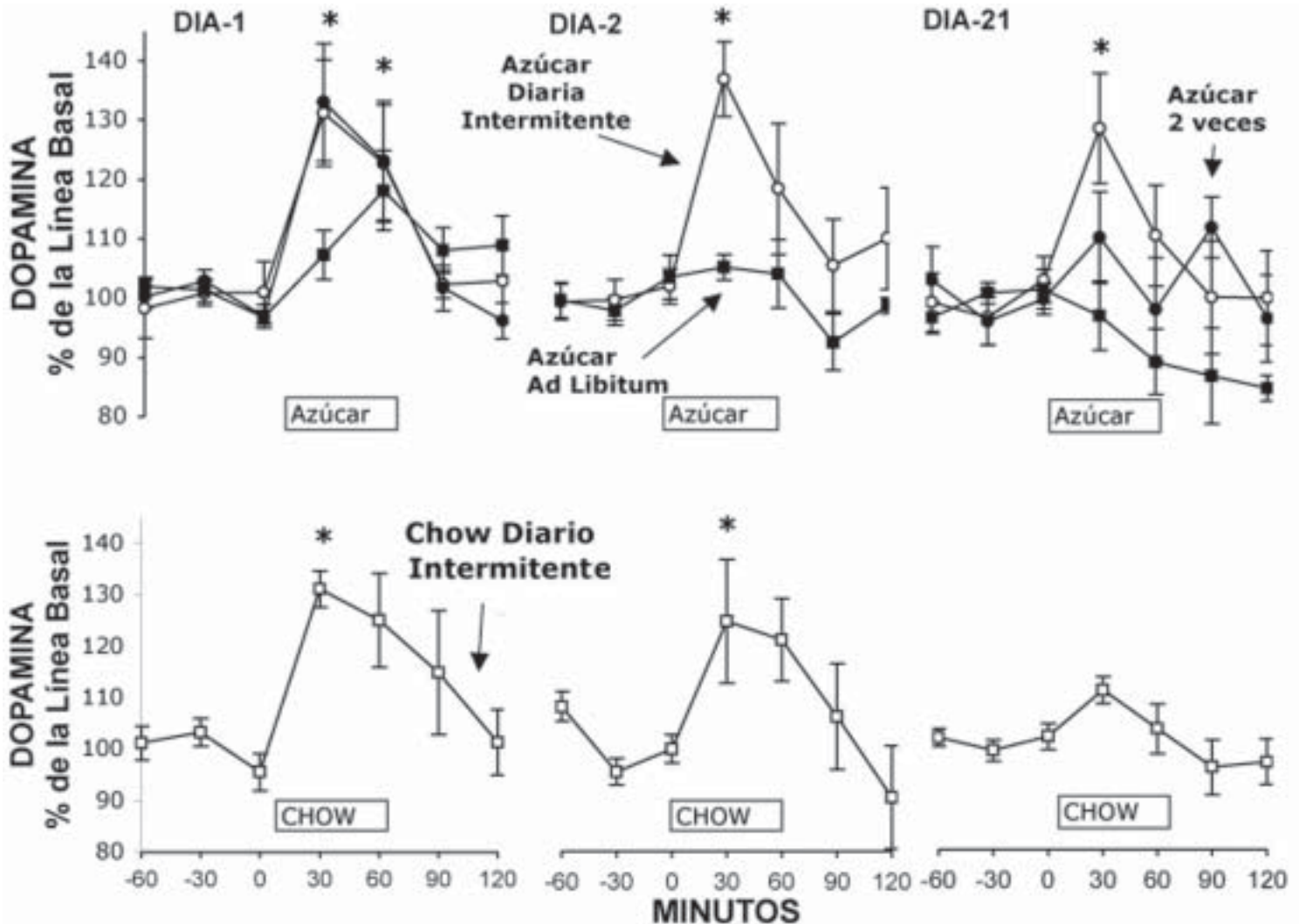


Figura 2. Incremento repetido de la dopamina sólo en aquellas ratas mantenidas con azúcar con acceso intermitente. En los otros grupos se observa un aplanamiento del incremento inicial al tener acceso al azúcar o comida. Los asteriscos señalan las diferencias significativas entre los grupos comparados.

dopaminérgico cambia, al someter al animal a horarios de restricción del alimento y que la dopamina parece constituir un elemento fundamental en la búsqueda de la droga (azúcar)<sup>57</sup>. Todos los experimentos hasta ahora citados, demuestran que las ratas expuestas a azúcar en un horario restringido presentan cambios conductuales y neuroquímicos semejantes a los observados en otras drogas durante la primera etapa de la adicción.

## SEGUNDA ETAPA DE LA ADICCIÓN: DEPENDENCIA

La segunda etapa consistía en demostrar que las ratas “adictas” al azúcar eran dependientes de la sustancia. Por experiencia propia sabemos que las ratas hechas dependientes a la morfina, un agonista exógeno del sistema opioide, se les puede inducir un síndrome de abstinencia al ser inyectadas con el antagonista específico, la naloxona<sup>38, 39</sup>. El síndrome de abstinencia consiste en la aparición de sacudidas como perro mojado (“wet dog shakes”), piloerección, castañeteo de los dientes (“teeth chattering”), acalamiento y diarrea. Sabiendo que el azúcar comparte su efecto analgésico mediante activación del sistema opioide endógeno nos hizo sospechar que el probable mecanismo mediante el cual el azúcar puede causar adicción es activando este sistema, por este motivo decidimos inyectarles naloxona, un

antagonista opioide específico para los receptores mu, a ratas “adictas” al azúcar y observar los cambios conductuales y neuroquímicos para ver si se producía un síndrome de abstinencia similar al producido en ratas adictas a la morfina. Los grupos controles no mostraron cambio alguno, sin embargo las ratas con acceso limitado al azúcar mostraron signos de un síndrome de abstinencia opioide con la aparición de castañeteo de los dientes, piloerección, sacudidas como perro mojado, aunque de menor magnitud al observado en ratas adictas a la morfina (ver figura 3A)<sup>58</sup> confirmando la hipótesis inicial del azúcar actuando a través del sistema opioide para provocar la adicción.

## INCREMENTO DE LA ANSIEDAD DURANTE LA ABSTINENCIA

El síndrome de abstinencia inducido por la inyección de naloxona en ratas adictas a la morfina provoca también un estado de gran ansiedad. El grado de ansiedad en animales de experimentación puede medirse utilizando la técnica del laberinto cruzado de más (“plus-maze”), que consiste en un laberinto construido como el símbolo +, con dos de las alas cubiertas por paredes y las otras dos alas opuestas sin paredes. El laberinto se coloca a 1,20 metros de altura y el animal es colocado en el medio del símbolo y se cuenta el tiempo que la rata pasa en cada una de

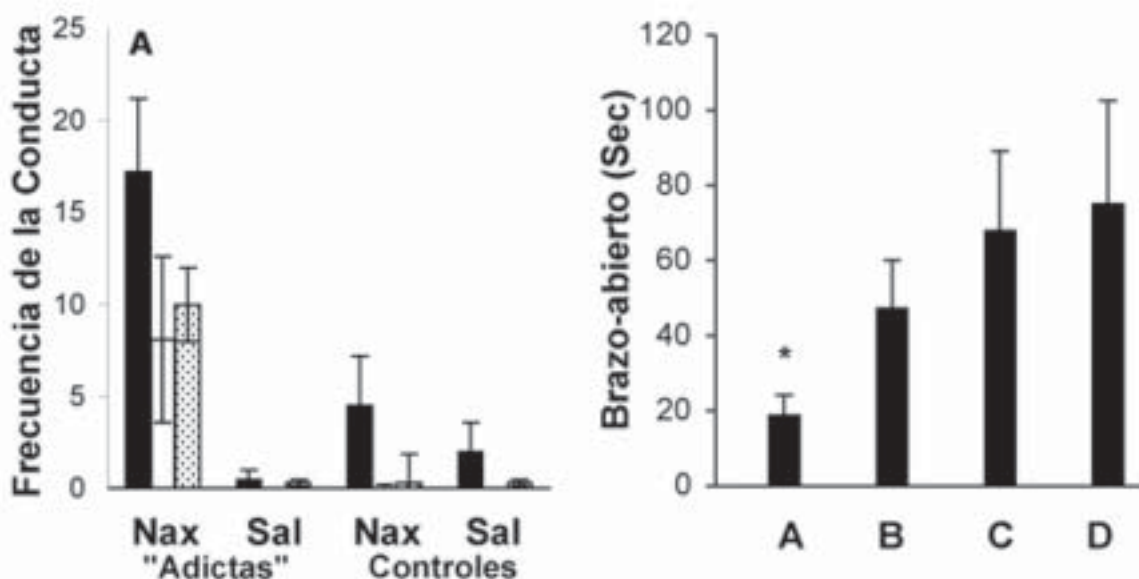


Figura 3. A- Frecuencia de diferentes conductas asociadas al síndrome de abstinencia opioide inducida con la naloxona (Nax) en ratas mantenidas con azúcar intermitente comparada con inyección de naloxona en ratas controles. La inyección de solución salina (Sal) en ambos grupos provocó pocos cambios conductuales. La barra negra indica número de castañeteos, la barra blanca es el temblor de patas anteriores y la barra con puntos son sacudidas de cabeza.

B- Se observa un menor número de salidas en el grupo de ratas “adictas al azúcar”(A) hacia el brazo abierto (sin paredes) del laberinto elevado, comparado con ratas que recibieron comida (chow) intermitente (B), azúcar libremente (C) ó comida (chow) libremente. El asterisco indica que la diferencia fue significativa cuando se comparo con los demás grupos.

las alas. Normalmente las ratas son muy curiosas y exploran sin mucho temor las alas con pared y sin pared, sin embargo las ratas ansiosas se limitan a las alas con pared. En el caso de las ratas “adictas” al azúcar se pudo ver como al inyectarlas con naloxona se arriesgaban muy poco a explorar los brazos sin pared, similar a las adictas a la morfina, confirmando la aparición de un síndrome de abstinencia y que este depende de una dependencia a los opioides endógenos (ver figura 3B)<sup>58</sup>.

#### Signos neuroquímicos de la abstinencia

A un grupo separado de ratas también hechas “adictas” al azúcar se les midió los niveles de dopamina y acetilcolina en el núcleo accumbens después de inyectarles naloxona, las ratas “adictas” al azúcar mostraron un incremento significativo en los niveles extracelulares de acetilcolina y una

disminución simultánea de la dopamina<sup>58</sup>. Estos cambios neuroquímicos que señalan un estado aversivo son iguales a los observados en ratas adictas a la morfina, lo que confirma que la ingesta de azúcar activa al sistema opioide endógeno y crea un estado similar al de dependencia de la morfina (ver figura 4). Esto significa que las ratas con una dieta que incluye una solución de azúcar semejante a la existente en las bebidas gaseosas y con acceso limitado a la misma, presentan signos conductuales y neuroquímicos sugestivos de una dependencia opioide.

#### TERCERA ETAPA DE LA ADICCIÓN: EL DESEO POR LA DROGA

La tercera etapa que debemos demostrar para poder hablar de adicción al azúcar es el aumento del deseo por la droga (“craving”), ese deseo imperioso por

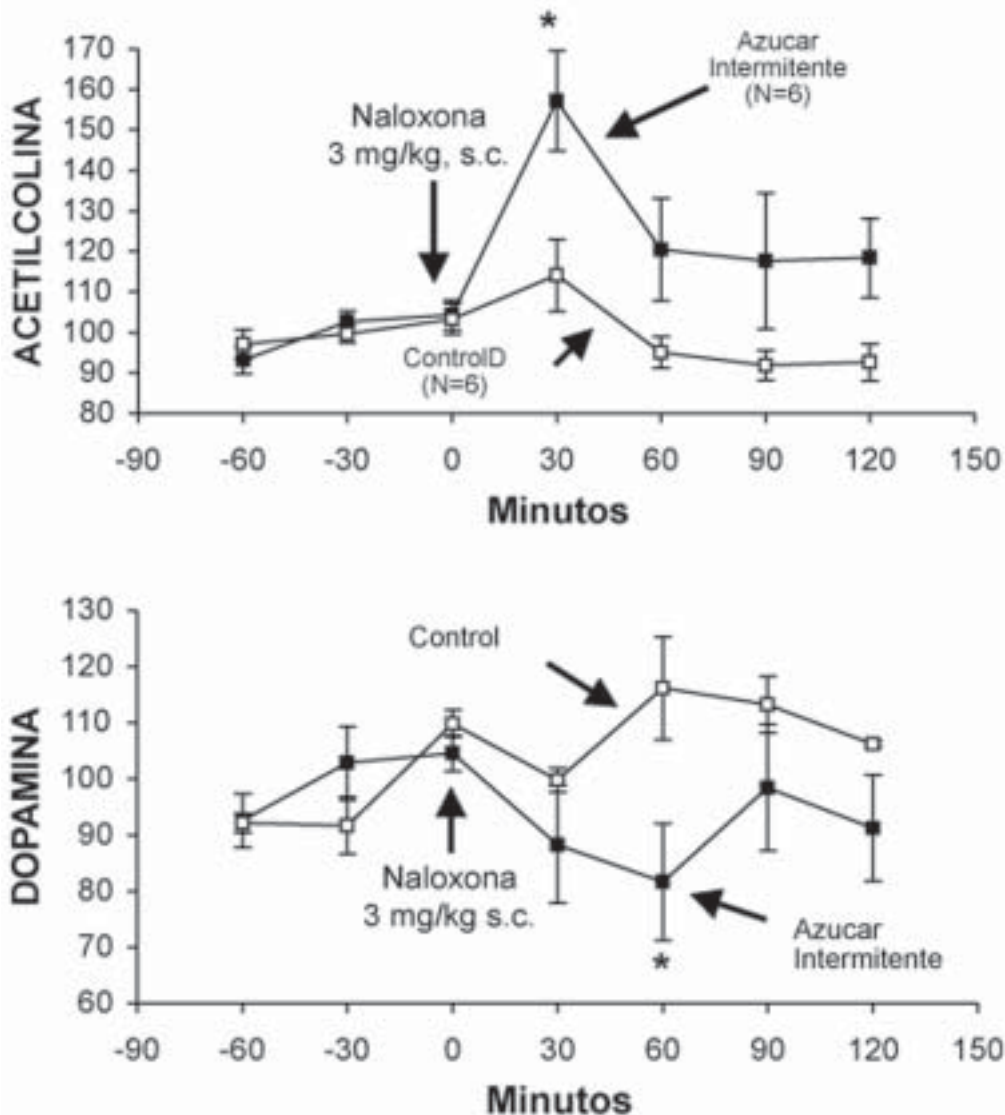


Figura 4. La naloxona inyectada en ratas mantenidas con azúcar intermitente mostraron un incremento en los niveles de acetilcolina y una disminución significativa de los niveles de dopamina en el núcleo accumbens. Una respuesta similar se observa cuando ratas morfina-dependientes son inyectadas con el antagonista específico.



consumirla, que forma parte importante de la drogadicción. Necesitamos entrar, aunque superficialmente, en el área de la psicología. Una conducta operante es una forma de aprendizaje por asociación en la que se le enseña a un animal a asociar la presión sobre una palanca con la aparición de un reforzador (comida, agua, etc.). Se establece una asociación entre bajar la palanca con la aparición del reforzador y repite la conducta para obtenerlo. El fenómeno de extinción se refiere a la disminución y eventual desaparición de la conducta cuando el animal presiona la palanca y deja de aparecer el reforzador. El número de veces que el animal presione la palanca sin recibir el reforzador (extinción) nos da una idea del “deseo imperioso” por la droga. En experimentos realizados por otros autores se ha visto que animales adictos presentan gran resistencia a la extinción. En el caso de las ratas “adictas” al azúcar se observó una mayor resistencia a la extinción que las ratas control sugiriendo que existe el “deseo” por el azúcar (“droga”) y corrobora que el acceso al azúcar en horarios restringidos puede determinar cambios conductuales similares a las drogas de adicción (Avena, N. Comunicación personal).

Nos faltaría demostrar el efecto de la recaída como parte de la tercera etapa de la adicción. Normalmente un adicto que ha dejado de consumir la droga, sin saber por qué, y sin existir una causa específica (puede ser una memoria, el observar en el cine o TV a alguien inyectándose, consumo de alcohol en una fiesta) recae y, por lo general, lo hace con mayor intensidad. Un fenómeno similar se ha observado en modelos animales de adicción, especialmente en ratas alcohólicas privadas de alcohol por 3 semanas, cuando se le da acceso al alcohol, toman casi el doble de lo que tomaban cuando se les retiró el alcohol<sup>59, 60</sup>. Este fenómeno se denomina efecto de privación y aun no se ha demostrado en las ratas “adictas” al azúcar<sup>61</sup>.

## CONCLUSION

No es de extrañar que las conductas naturales (comer) y las drogas de adicción probablemente comparten los mismos sistemas neurales<sup>12, 13</sup>. La búsqueda de alimentos nutritivos en tiempos de escasez como los de la prehistoria, debieron establecer mecanismos de adicción pues al hallarlos el consumo era máximo, lo que permitió la sobrevivencia en periodos prolongados de inanición. Estos mecanismos de adicción no sólo son útiles en la conducta alimentaria, se observa que el consumo de cocaína por los indígenas de los Andes, al igual que la cafeína por los trabajadores nocturnos, son

también necesarios para la sobrevivencia, ya que mejora el rendimiento físico en dos situaciones difíciles.

En lo que respecta a la heroína, marihuana y alcohol es difícil explicar su consumo y abuso excepto como una aberración farmacológica. Sin embargo, uno puede suponer que el sistema opioide se activa normalmente con la comida, y el comer evolucionó como una adicción. Hay evidencia experimental que apoya esta hipótesis. La literatura científica demuestra que los dulces y la morfina prolongan el tiempo de una comida y este efecto se bloquea con naloxona<sup>45, 47, 48</sup>. Ingerir comidas gustosas, especialmente dulces, actúan como analgésicos mediante la liberación de opioides endógenos. Aún más, la pérdida de peso (dietas) sensibiliza a los receptores opioides y aumenta la ingesta de comida inducida por opioides<sup>45, 47</sup>, esto en parte explica el efecto de rebote que se observa en los pacientes que comienzan dietas estrictas para perder peso. Le Magnen observó signos de abstinencia opiácea en animales mantenidos en una “dieta de cafetería”<sup>62</sup>, sin embargo estos investigadores no continuaron los experimentos para demostrar la existencia de adicción. No es extraño entonces que si un animal de experimentación es colocado en periodos de acceso limitado al azúcar, se observen elementos conductuales y neuroquímicos suficientes para hablar de adicción al azúcar. Como vimos en los experimentos expuestos en esta revisión, el azúcar actúa de manera semejante a como lo hacen las droga de adicción, y pudieran explicar, al menos parcialmente, ciertas enfermedades de la conducta alimentaria (anorexia, bulimia y obesidad), las cuales se comportan como una alteración en los sistemas de reforzamiento similar al observado en la drogadicción.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Brink S. Eat this now! How savvy marketing is contributing to the nation's obesity epidemic. *US News World Rep* 2005; 138: 56-58.
2. Daubresse JC, Cadiere GB, Sternon J. Obesity in adult patients: check up and treatment. *Rev. Med. Brux.* 2005; 26: 33-42.
3. (CDC). Racial/ethnic and socioeconomic disparities in multiple risk factors for heart disease and stroke—United States 2003. *Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54: 113-117.
4. Gupta R, Sarna M, Thanvi J, Rastogi P, Kaul V, Gupta V. High prevalence of multiple coronary risk factors in Punjabi Bhalia community. *Indian Heart J.* 2004; 56: 646-652.
5. Ruland S, Hung E, Richardson D, Nisra S, Gorelick PB.

- Impact of obesity and the metabolic syndrome on risk factors in African American stroke survivors: a report from the AAASPS. *Arch. Neurol.* 2005; 62: 386-390.
6. Morabia A, Costanza MC. The obesity epidemic as harbinger of a metabolic disorder epidemic: trends in overweight, hypercholesterolemia, and diabetes treatment in Geneva, Switzerland, 1993-2003. *Am. J. Public Health* 2005; 95: 632-635.
  7. Stumvoll M, Goldstein BJ, van Theften TW. Type-2 diabetes: principles of pathogenesis and therapy. *Lancet* 2005; 365: 1333-1346.
  8. Berke JD, Hyman SE. Addiction, dopamine, and the molecular mechanisms of memory. *Neuron* 2000; 25: 515-532.
  9. Koob GF, Ahmed SH, Boutrel B, Chen SA, Kenny PJ, Markou A, O'Dell LE, Parsons LH, Sanna PP. Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2004; 27: 739-749.
  10. Melichar JK, Daghli MRC, Nutt DJ. Addiction and withdrawal- current views. *Current Opinion in Pharmacology* 2001; 1: 84-90.
  11. Kalivas PW, Sorg BA, Hooks MS. The pharmacology and neural circuitry of sensitization to psychostimulants. *Behav. Pharmacol.* 1993; 4: 315-334.
  12. Hoebel BG. Neuroscience and Motivation: pathways and peptides that define motivation. En: R. Atkinson, R. J. Herrnstein, G. Lindzey, R. D. Luce Steven's Handbook of Experimental Psychology. Wiley and Sons, 1988: 547-625.
  13. Hoebel BG, Rada P, Mark GP, Pothos E. Neural systems for reinforcement and inhibition of behavior: relevance to eating, addiction, and depression. En: D. Kahneman, E. Diener, N. Schwartz Well-Being: the Foundations of Hedonic Psychology. Russell Sage Foundation, 1999: 558-572.
  14. Wise RA. Drug-activation of brain reward pathways. *Drug Alcohol and Dependence* 1998; 51: 13-22.
  15. Wise RA. Dopamine, learning and motivation. *Nat. Rev. Neurosci.* 2004; 5: 483-494.
  16. Mogenson GJ, Jones DL, Yim CY. From motivation to action: fundamental interface between the limbic system and the motor system. *Progress in Neurobiology* 1980; 14: 69-97.
  17. Di Chiara G, Imperato A. Drugs abused by humans preferentially increase synaptic dopamine concentrations in the mesolimbic system of freely moving rats. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1988; 85: 5274-5278.
  18. Hernandez L, Lee F, Hoebel BG. Simultaneous microdialysis and amphetamine infusion in the nucleus accumbens and striatum of freely moving rats: increase in extracellular dopamine and serotonin. *Brain Res. Bull.* 1987; 19: 623-628.
  19. Hernandez L, Hoebel BG. Food reward and cocaine increase extracellular dopamine in the nucleus accumbens as measured by microdialysis. *Life Sci.* 1988; 42: 705-712.
  20. Ikemoto S, Glazier BS, Murphy JM, McBride WJ. Role of dopamine D1 and D2 receptors in the nucleus accumbens in mediating reward. *J. Neurosci.* 1997; 17: 8580-8587.
  21. Colantuoni C, Schwenker J, McCarthy J, Rada P, Ladenheim B, Cadet JL, Schwartz GJ, Moran TH, Hoebel BG. Excessive sugar intake alters binding to dopamine and mu-opioid receptors in the brain. *Neuroreport* 2001; 12: 3549-52.
  22. Pothos E, Rada P, Mark GP, Hoebel BG. Dopamine microdialysis in the nucleus accumbens during acute and chronic morphine, naloxone-precipitated withdrawal and clonidine treatment. *Brain Res.* 1991; 566: 348-350.
  23. Rada P, Hoebel BG. Acetylcholine in the accumbens is decreased by diazepam and increased by benzodiazepine withdrawal: a possible mechanism for dependency. *Eur J Pharmacol* 2005; 508: 131-138.
  24. Rada P, Mark GP, Pothos E, Hoebel BG. Systemic morphine simultaneously decreases extracellular acetylcholine and increases dopamine in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuropharmacology* 1991; 30: 1133-6.
  25. Petit HO, Justice JB. Dopamine in the nucleus accumbens during cocaine self-administration as studied by in vivo microdialysis. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1989; 34: 899-904.
  26. Phillips GD, Robbins TW, Everitt BJ. Bilateral intra-accumbens self-administration of d-amphetamine: antagonism with intra-accumbens SCH 23390 and sulpiride. *Psychopharmacology* 1994; 114: 477-485.
  27. Samson HH, Hodge CW, Tolliver GA, Haraguchi M. Effects of dopamine agonists and antagonists on ethanol-reinforced behavior. *Brain Res Bull* 1993; 30: 133-141.
  28. Mark GP, Rada PV, Pothos E, Hoebel BG. Effects of feeding and drinking on acetylcholine release in the nucleus accumbens, striatum and hippocampus of freely behaving rats. *J. Neurochem.* 1992; 58: 2269-2274.
  29. Bassareo V, Di Chiara G. Differential influence of associative and nonassociative learning mechanisms on the responsiveness of prefrontal and accumbal dopamine transmission to food stimuli in rats fed ad libitum. *The Journal of Neuroscience* 1997; 17: 651-661.
  30. Bassareo V, Di Chiara G. Modulation of feeding-induced activation of mesolimbic dopamine transmission by appetitive stimuli and its relation to motivational state. *Eur J Neurosci* 1999; 11: 4389-4397.
  31. Bassareo V, Di Chiara G. Differential responsiveness of dopamine transmission to food-stimuli in nucleus accumbens shell/core compartments. *Neuroscience* 1999; 89: 637-641.
  32. Di Chiara G, Tanda G. Blunting of reactivity of dopam-

- ine transmission to palatable food: a biochemical marker of anhedonia in the CMS model? *Psychopharmacology* 1997; 134: 351-3; discussion 371-7.
33. Di Chiara G. Nucleus accumbens shell and core dopamine: differential role in behavior and addiction. *Behav Brain Res* 2002; 137: 75-114.
  34. Carboni E, Imperato A, Perezzi L, Di Chiara G. Amphetamine, cocaine, phencyclidine and nomifensin increase extracellular dopamine concentrations preferentially in the nucleus accumbens of freely moving rats. *Neuroscience* 1989; 28: 653-661.
  35. Helm KA, Rada P, Hoebel BG. Cholecystokinin combined with serotonin in the hypothalamus limits accumbens dopamine release while increasing acetylcholine: a possible satiation mechanism. *Brain Res* 2003; 963: 290-7.
  36. Mark GP, Weinberg JB, Rada PV, Hoebel BG. Extracellular acetylcholine is increased in the nucleus accumbens following the presentation of an aversively conditioned taste stimulus. *Brain Res* 1995; 688: 184-8.
  37. Taylor KM, Davidson K, Mark GP, Rada P, Hoebel BG. Conditioned taste aversion induced by increase acetylcholine in the nucleus accumbens. *Soc Neurosci Abstr* 1992; 18: 1066.
  38. Rada P, Pothos E, Mark GP, Hoebel BG. Microdialysis evidence that acetylcholine in the nucleus accumbens is involved in morphine withdrawal and its treatment with clonidine. *Brain Res* 1991; 561: 354-356.
  39. Rada PV, Mark GP, Taylor KM, Hoebel BG. Morphine and naloxone, i.p. or locally, affect extracellular acetylcholine in the accumbens and prefrontal cortex. *Pharmacol Biochem Behav* 1996; 53: 809-16.
  40. Rada P, Jensen K, Hoebel BG. Effects of nicotine and mecamylamine-induced withdrawal on extracellular dopamine and acetylcholine in the rat nucleus accumbens. *Psychopharmacology* 2001; 157: 105-110.
  41. Rada P, Johnson DF, Lewis MJ, Hoebel BG. In alcohol-treated rats, naloxone decreases extracellular dopamine and increases acetylcholine in the nucleus accumbens: evidence of opioid withdrawal. *Pharmacol Biochem Behav* 2004; 79: 599-605.
  42. Pothos E, Creese I, Hoebel BG. Restructured eating with weight loss selectively decreases extracellular dopamine in the nucleus accumbens and alters dopamine response to amphetamine, morphine, and food intake. *J. Neurosci.* 1995; 15: 6640-6650.
  43. Carroll ME, France CP, Meisch RA. Food deprivation increases oral and intravenous drug intake in rats. *Science* 1979; 205: 319-321.
  44. Brewerton TD, Lydiard RB, Herzog DB, Brotman AW, O'Neil PM, Ballenger JC. Comorbidity of axis I psychiatric disorders in bulimia nervosa. *J. Clin. Psychiatry* 1995; 56: 77-80.
  45. Jain R, Mukherjee K, Singh R. Influence of sweet tasting solution on opioid withdrawal. *Brain Res. Bull.* 2004; 64: 319-322.
  46. Specker SM, Lac ST, Carroll ME. Food deprivation history and cocaine self-administration: an animal model of binge eating. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 48: 1025-9.
  47. Glass MJ, Billington CJ, Levine AS. Opioids, food reward, and macronutrient selection. En: H. R. Berthoud, R. J. Seeley *Neural and Metabolic Control of Macronutrient Intake*. CRC Press, 2000:
  48. Ragnouth A, Moroz M, Bodner RJ. Multiple opioid receptors mediate feeding elicited by mu and delta opioid receptors subtype agonists in the nucleus accumbens shell in rats. *Brain Res* 2000; 876: 76-87.
  49. Sclafani A, Anavich PF, Xenakis S. Dopaminergic and endorphinergic mediation of a sweet reward. En: B. G. Hoebel, D. Novin *The Neural Basis of Feeding and Reward*. Haer Institute, 1982: 507-515.
  50. Kanarek RB, White ES, Biegen MT, Merks-Kaufman R. Dietary influence on morphine-induced analgesia in rats. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 1991; 38: 681-684.
  51. Blass EM, Hoffmeyer LB. Sucrose as an analgesic in newborn infants. *Pediatrics* 1991; 87: 215-218.
  52. Koob GF, Le Moal M. Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology* 2001; 24: 97-129.
  53. Avena NM, Hoebel BG. A diet promoting sugar dependency causes behavioral cross-sensitization to a low dose of amphetamine. *Neuroscience* 2003; in press:
  54. Avena NM, Hoebel BG. Amphetamine-sensitized rats show sugar-induced hyperactivity (cross-sensitization) and sugar hyperphagia. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 74: 635-639.
  55. Vanderschuren LJ, Kalivas PW. Alteration in dopaminergic and glutamatergic transmission in the induction and expression of behavioral sensitization: a critical review of preclinical studies. *Psychopharmacology* 2000; 151: 99-120.
  56. Unterwald EM, Kreek MJ, Cuntapay M. The frequency of cocaine administration impacts cocaine-induced receptor alterations. *Brain Res* 2001; 900: 103-109.
  57. Rada P, Avena NM, Hoebel BG. Daily bingeing on sugar repeatedly releases dopamine in the accumbens shell. *Neuroscience* 2005; In Press:
  58. Colantuoni C, Rada P, McCarthy J, Patten C, Avena NM, Chadeayne A, Hoebel BG. Evidence that intermittent, excessive sugar intake causes endogenous opioid dependence. *Obes Res* 2002; 10: 478-88.
  59. Le AD, Shaham Y. Neurobiology of relapse to alcohol in rats. *Pharmacology & Therapeutics* 2002; 94: 137-156.
  60. Potgeiter AS, Deckers F, Geerlings P. Craving and relapse measurement in alcoholism. *Alcohol & Alcoholism* 1999; 34: 254-260.

“Adicción” al azúcar: ¿mito o realidad?

61. Avena NM, Long K, Hoebel BG. Sugar-dependent rats show enhanced responding for sugar after abstinence: evidence of a sugar deprivation effect. *Physiol. Behav.* 2005; 84: 359-362.

62. Le Magnen J. A role for opiates in food reward and food addiction. En: E. D. Capaldi, T. L. Powley *Taste, Experience, and Feeding*. American Psychological Association, 1990: 241-254.



# TRASTORNOS MENSTRUALES DE LA ADOLESCENTE.

## Revisión

**Yajaira Zerpa de Miliani.**

Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida – Venezuela.

### RESUMEN

Los trastornos menstruales constituyen una entidad clínica que se presenta frecuentemente durante los años de la adolescencia. En los primeros cinco años después de la menarquia, los ciclos menstruales anovulatorios asociados a la inmadurez del eje hipotálamo –hipófisis– ovario, son la causa más común de dichos trastornos. Otras condiciones patológicas tales como anomalías del tracto de salida, alteraciones gonadales, alteraciones del área hipotálamo-hipófisis, factores relacionados al estilo de vida, infecciones y otras enfermedades sistémicas pueden asociarse también a estos trastornos menstruales por lo que deben ser considerados como posibles diagnósticos diferenciales. El conocimiento de la fisiología del ciclo menstrual, así como todos los eventos asociados al periodo perimenarquia, son fundamentales para desarrollar protocolos de diagnóstico y tratamiento adecuado en las adolescentes.

### ABSTRACT

Menstrual abnormalities are a clinical problem that is encountered frequently during the adolescent years. In the first 5 years after menarche, anovulation that arises from a lack of maturity of the hypothalamic – pituitary – ovarian axis is the most common cause of such abnormalities. Other pathologic conditions, such as reproductive tract anomalies, primary ovarian failure, dysfunction of the hypothalamic – pituitary system, factors related to the life systems, infections and systemic illnesses could be also associated to menstrual disorders and thus it remains a diagnosis of exclusion. Knowledge of the menstrual cycle physiology, as well as the expected events that are associated with the perimenarchal period, is essential to develop careful diagnostic protocols and adolescent specific treatment regimens.

La adolescencia es la etapa de transición entre la infancia y la edad adulta, durante la cual se produce la maduración puberal y psicosocial, se completan los caracteres sexuales y se adquiere la capacidad reproductiva. El tiempo necesario para completar el desarrollo puberal es muy variable de un caso a otro; por eso, algunas disfunciones menstruales no son indicativas de patología, sino simples variaciones del curso natural de dicho proceso. Sin embargo, a veces hay que comprobar que no coexiste alguna alteración orgánica enmascarada por el proceso fisiológico.

La mayor parte de las alteraciones del ciclo menstrual son problemas de orden menor, como son variaciones de la duración y periodicidad menstrual, aunque en ocasiones pueden ser graves y acompañarse de hemorragia abundante que requiera hospitalización. Por otra parte, hay síntomas

frecuentes que no afectan a la semiología menstrual, pero que están relacionados indirectamente con los cambios hormonales que causan la menstruación. En general son problemas leves, como dismenorreas y mastodinia, pero a veces impiden las actividades cotidianas y merecen una atención apropiada<sup>1</sup>.

### FISIOLOGÍA DEL CICLO MENSTRUAL

Para que se produzca la menstruación se deben reunir varios requisitos: presencia de endometrio sensible, permeabilidad de las vías genitales femeninas originadas a partir del sistema de Müller, coordinación entre las diferentes hormonas del ovario e hipófisis con el sistema nervioso central y una salud general aceptable<sup>2</sup>.

El ciclo menstrual corresponde al intervalo entre dos menstruaciones y tiene como misión biológica la

Recibido: Agosto 2004; Aceptado: Noviembre 2004

Dirigir correspondencia a: Yajaira Zerpa de Miliani. zerpay@hotmail.com. Mérida – Venezuela.

ovulación y la preparación del aparato genital para albergar un embarazo, sin embargo hay que tener en cuenta que no todos los ciclos son ovulatorios, con el suficiente grado de sincronización hormonal, especialmente durante la adolescencia, cuando la maduración es gradual. En las niñas, los primeros signos de pubertad se perciben a partir de los 8 años aproximadamente y se completan casi en su totalidad a los 16; la fecha de la primera menstruación se denomina menarquia<sup>3</sup>.

Aunque la aparición del sangrado menstrual ha sido considerado como el principal signo de la pubertad, el eje hipotálamo-hipófisis-gonada continua su proceso de maduración durante aproximadamente 5 años después de la menarquia. Cerca del momento de la menarquia, el efecto de retroalimentación positivo ejercido por el estradiol está ausente y por tal motivo no ocurre la ovulación<sup>4</sup>. LeMarchand-Berud y cols<sup>5</sup>, investigaron 90 niñas sanas durante los primeros cinco años después de la menarquia y encontraron que la concentración sérica de estrógenos, progesterona, LH y FSH se encontraban por debajo de los niveles considerados normales en las mujeres adultas durante el primer año; la concentración de estradiol se incrementó hasta valores correspondientes a mujeres adultas a los dos años y los valores de FSH y LH a los cinco años, sin embargo, la concentración de progesterona aún indicaba un bajo porcentaje de ciclos ovulatorios (63%). Por otra parte Legro y cols,<sup>6</sup> demostraron recientemente que la función menstrual madura con mayor rapidez de lo que se pensaba; estudiaron la historia reproductiva de 112 niñas desde la premenarquia hasta 4 años después de la menarquia y encontraron que las gonadotropinas y las hormonas esteroideas aumentan bruscamente en el año previo a la menarquia, el 65 % de las niñas tiene 10 o más menstruaciones en el primer año tras la menarquia y llega al 90 % de los casos en los primeros tres años. Se puede considerar que inicialmente el intervalo de los ciclos menstruales es irregular, pero se hace mucho más predictivo con el pasar del tiempo<sup>7</sup>. El ciclo menstrual puede variar desde 21 a 45 días en los primeros tres años después de la menarquia, pero se espera que con el tiempo se logren ciclos más regulares. A medida que la edad ginecológica (edad después de la menarquia) avanza, el patrón ovulatorio se hace más estable. Gidwany<sup>8</sup> en su estudio mostró que entre el 55% al 82% de los ciclos menstruales son anovulatorios en los primeros dos años de la menarquia pero en el cuarto y quinto año solo 20% de los ciclos son anovulatorios.

Para que se produzca el ciclo menstrual ovulatorio, también se necesita la secreción normal de otras

hormonas, como la del crecimiento, prolactina y las correspondientes al eje tiroideo<sup>9</sup>. Desde hace tiempo se sabe que el retraso del crecimiento se acompaña de retraso del desarrollo puberal y amenorrea. Por otra parte, el ovario también tiene receptores para las hormonas tiroideas que podrían regular la función reproductiva<sup>10</sup>. Tanto el hipo como el hipertiroidismo pueden causar trastornos menstruales. El hipertiroidismo causa oligomenorrea y más raramente hemorragia genital. El hipotiroidismo puede causar retraso del desarrollo puberal, aunque ocasionalmente puede producir pseudopubertad precoz.

Entre los factores no hormonales importantes para la pubertad y para mantener la función menstrual, hay que considerar la dieta y el peso corporal que condicionan la edad de la menarquia<sup>11</sup>. Las niñas de mayor talla y las que comen proporcionalmente más proteínas animales que vegetales tienen la menarquia antes que aquellas que consumen una dieta pobre en proteínas de origen animal.

Tomando en cuenta la clasificación de Speroff y cols<sup>12</sup>, a continuación se discuten los trastornos menstruales más frecuentes en la consulta gineco-endocrinológica de la adolescente:

### 1. Amenorreas:

Aun cuando no existe una definición universalmente aceptada del término amenorrea, en algunas ocasiones resulta difícil ceñirse estrictamente a un criterio prefijado. Cualquier paciente que cumpla alguno de los tres siguientes requisitos<sup>13</sup> debe ser evaluada de acuerdo con los protocolos de estudio de la amenorrea.

1. La niña que a los 14 años no haya tenido la menarquia y que no presente evidencia alguna de desarrollo de los caracteres sexuales secundarios. La aparición de la primera regla, o menarquia, tiene lugar habitualmente entre los 10 y los 14 años, más o menos a los dos años de haberse iniciado los cambios puberales.
2. La joven que a los 16 años no haya tenido la primera menstruación, independientemente del desarrollo de los caracteres sexuales secundarios.
3. En la mujer que ha estado menstruando previamente, la ausencia de menstruación por un período equivalente a tres de sus ciclos menstruales previos o a un total de seis meses de amenorrea.

La oligomenorrea corresponde a los retrasos menstruales que no alcanzan el período de tiempo de amenorrea. Es importante resaltar que amenorrea y oligomenorrea son síntomas y no implican necesariamente condición patológica. El embarazo

es una causa de amenorrea fisiológica a tener en cuenta en la adolescente que tiene relaciones sexuales. La amenorrea patológica puede deberse a la afectación de las vías genitales, las gónadas, la unidad hipotálamo-hipofisaria, la secreción de hormonas suprarrenales o tiroideas y al estilo de vida.

**Alteraciones de las vías genitales:** Las alteraciones de la permeabilidad de los conductos de Müller pueden ser la imperforación del himen, la obstrucción del canal vaginal o del cuello uterino que producen acumulación de sangre en la vagina, útero y/o trompas (hematocolpos, hematometra y hematosálpinx respectivamente) junto con dolores cíclicos y una tumoración pelviana por retención menstrual. En estos casos los caracteres sexuales secundarios corresponden con la edad, la exploración genital y la ecografía ponen de manifiesto la retención menstrual en las vías genitales. Los niveles de hormonas hipofisarias y ováricas son normales. El tratamiento de estas alteraciones es la realización de la comunicación quirúrgica con el exterior. El síndrome de Rokitansky-Küster-Hauser es una alteración de la permeabilidad del sistema de Müller que se manifiesta por amenorrea primaria, con malformaciones uterinas y a veces vagina sólida. En la forma clásica del síndrome, con útero sólido, el tratamiento no es necesario, pero cuando hay un útero funcional se debe considerar su extirpación o la creación de una comunicación con los genitales externos; en los casos que presentan vagina sólida se deberá crear una neovagina cuando sea necesario para lograr relaciones sexuales con comodidad<sup>14</sup>. En varones genéticos, la mutación del receptor de andrógenos causa fenotipos femeninos que pueden expresarse clínicamente como amenorrea primaria, es el caso del síndrome de la feminización testicular de Morris o insensibilidad completa a los andrógenos, en el cual no existen vías genitales femeninas y el cariotipo es 46 XY. Las gónadas corresponden a testículos abdominales o inguinales que cuando han completado el desarrollo carecen de espermatogénesis y tienen alto riesgo de malignización, por lo que se recomienda su extirpación tras completar el desarrollo puberal a partir de los 18 años de edad<sup>15</sup>.

**Alteraciones gonadales:** Pueden causar amenorrea primaria o secundaria, y se pueden considerar dos grandes subgrupos de alteraciones: las que cursan con niveles altos de FSH y bajos de estrógenos, y las que tienen niveles casi normales de FSH y ligeramente bajos de estrógenos. En el primer grupo la gónada no produce estrógenos y en el segundo

existe una alteración secretora parcial sin oscilaciones cíclicas.

Entre las alteraciones gonadales con concentraciones elevadas de FSH se encuentran las disgenesias gonadales que se refieren al desarrollo gonadal anormal con ausencia completa o parcial de células germinales, el síndrome de Turner es la disgenesia gonadal más frecuente que cursa con amenorrea primaria, infantilismo sexual, malformaciones fenotípicas y talla baja. En el 75% de los casos el cariotipo es 45 X0 y el resto son mosaicos o tienen aberraciones estructurales en el cromosoma X o Y<sup>16</sup>. El síndrome de Swyer consiste en amenorrea primaria, infantilismo sexual sin malformaciones, talla normal o ligeramente alta y aparato genital interno femenino. El cariotipo es masculino 46 XY, la gónada tiene aspecto rudimentario y en un porcentaje significativo de casos puede desarrollar tumores germinales<sup>17</sup>, por lo cual se debe considerar su extirpación. El mecanismo por el cual el testículo fracasa en su desarrollo se debe a alteraciones genéticas en el brazo corto del cromosoma Y. La insuficiencia ovárica precoz o menopausia prematura afecta al 10% de los casos de amenorrea primaria<sup>18</sup>, en la mayoría de los pacientes es difícil establecer la etiología de la insuficiencia ovárica, pero posiblemente se debe a alteraciones genéticas, a fenómenos de autoinmunidad, o a destrucción del parénquima ovárico por infecciones o irradiación con desaparición de los folículos; el fenómeno puede aparecer a diferentes edades y por tanto puede causar amenorrea primaria o secundaria<sup>19</sup>. Entre un 10-20% de las pacientes con insuficiencia ovárica precoz recuperan la función menstrual y la capacidad reproductiva, por lo que hay que ser cauto a la hora de establecer un pronóstico.

Entre las alteraciones gonadales con niveles normales de FSH se encuentra el síndrome de ovarios poliquísticos, la hiperplasia suprarrenal congénita de manifestación tardía y el síndrome de Cushing, los cuales pueden alterar la esteroidogénesis y acompañarse de hiperandrogenismo y amenorrea u oligomenorrea<sup>20</sup>. El síndrome de ovarios poliquísticos es una entidad altamente prevalente, llegando a afectar al 4-7% de las mujeres adultas. Se puede asociar con importantes complicaciones como hemorragia anormal, riesgo de cáncer de endometrio, hirsutismo, riesgo cardiovascular y complicaciones del embarazo, este síndrome posiblemente se inicia en la juventud y se caracteriza por aumento de los andrógenos circulantes, anovulación crónica y resistencia a la insulina que se agrava cuando se acompaña de obesidad. Las intervenciones que mejoran la sensibilidad a la insulina, como pérdida

de peso y el uso de fármacos sensibilizadores de insulina, corrigen las alteraciones menstruales y hormonales<sup>21</sup>.

Las determinaciones de gonadotropinas, testosterona, dehidroepiandrosterona (DHEA), sulfato de DHEA, androstenediona y cortisol permiten orientar el diagnóstico y la exploración ecográfica permite evaluar los hiperandrogenismos ováricos con poliquistosis; se considera como ovario poliquístico cuando su volumen es superior a 10 ml con más de 12 estructuras quísticas de al menos 10 mm de diámetro. No obstante, estas imágenes ecográficas también se pueden encontrar en el 23% de las mujeres con ciclos normales<sup>22</sup>; el tratamiento del síndrome de ovarios poliquísticos se debe establecer en función del acné, hirsutismo, obesidad y trastornos menstruales<sup>23</sup>.

**Alteraciones de la hipófisis e hipotálamo:** En la adolescencia la incidencia de hiperprolactinemia es notablemente inferior que a otras edades, y de encontrarse, puede provocar insuficiencia luteal, anovulación intermitente y amenorrea que en algunos casos se acompaña de galactorrea. Las principales causas de hiperprolactinemia en la adolescencia son los tumores, sobre todo los prolactinomas voluminosos y en menor medida los craneofaringiomas; la exploración de la silla turca mediante tomografía computarizada o resonancia magnética permite demostrar la presencia de grandes tumores y/o microadenomas, cuya prevalencia se desconoce en la adolescencia. El tratamiento con agonistas dopaminérgicos neutraliza los trastornos menstruales y reduce el tamaño tumoral hasta un 70%; cuando no se produce cambio significativo, se debe contemplar la opción del tratamiento neuroquirúrgico<sup>24</sup>. En el síndrome de silla turca vacía, el diafragma de esta estructura ósea es incompleto, permitiendo la extensión del espacio subaracnoideo a la silla que está agrandada simulando un tumor hipofisario por la presión del líquido cefalorraquídeo. La alteración puede ser congénita o secundaria a un infarto tumoral, cirugía o radioterapia de la zona. Es una entidad benigna y usualmente no evoluciona a la insuficiencia hipofisaria<sup>25</sup>.

El hipogonadismo hipogonadotropo se manifiesta por retraso del desarrollo puberal, talla alta, brazos largos, amenorrea e hipoplasia genital y mamas pequeñas; cuando se asocia a alteraciones olfativas se denomina síndrome de Kallmann, que consiste en la falta de hormonas gonadotropas que estimulen la gónada, aunque la alteración última es la falta de secreción de LHRH<sup>26</sup>. El diagnóstico y tratamiento precoces con gonadotropinas logra el desarrollo pu-

beral y los estrógenos y gestágenos cíclicos consiguen tratar la amenorrea y las consecuencias del hipoestrogenismo<sup>27</sup>.

**Factores relacionados con el estilo de vida:** La subnutrición y la pérdida de peso interfieren de una forma significativa con la función menstrual. Para que se produzca la menarquia se considera necesario un índice de masa corporal de al menos 19 kg/m<sup>2</sup> y para el mantenimiento del ciclo ovulatorio el tejido adiposo debe representar al menos el 22% del peso corporal. La relación entre función menstrual y tejido adiposo reside en la propiedad de éste para la aromatización de los andrógenos a estrógenos; además la subnutrición produce alteraciones en los niveles de insulina y del IGF que interfiere con el funcionamiento gonadal<sup>28</sup>. En algunos casos, el ejercicio físico excesivo es un primer paso hacia la amenorrea asociada al desgaste energético, el estrés continuado y las dietas hipocalóricas a que están sometidas algunas atletas. El mecanismo fisiopatológico parece que es multifactorial en su origen; la disfunción oscila entre insuficiencia luteal, anovulación, amenorrea y retraso de la menarquia; la mayoría de los casos son reversibles y responden favorablemente a los cambios en la alimentación y en los ejercicios<sup>29</sup>. La depresión de la adolescente es una situación escasamente valorada y de difícil diagnóstico, las adolescentes de medio urbano pueden estar sometidas a situaciones angustiosas que provoquen el síndrome de estrés postraumático, a veces con consumo de drogas sociales, que pueden manifestarse con amenorrea secundaria<sup>30</sup>.

**Tratamiento de la amenorrea:** Al ser la amenorrea la manifestación de un proceso fisiológico o patológico de variada etiología, su tratamiento debe ser en función a ésta. En muchos casos no precisa tratamiento y la conducta expectante es una alternativa razonable. Una vez que se ha precisado la etiología de la amenorrea se tienen que considerar las consecuencias físicas y metabólicas de la misma. El déficit de estrógenos de las amenorreas prolongadas aumentan el riesgo cardiovascular por lo que se debe determinar el riesgo aterogénico. En sentido contrario, en el síndrome de ovarios poliquísticos, el hiperestrogenismo persistente y la disminución de la fracción HDL-colesterol por la hipersecreción de insulina, aumentan tanto el riesgo cardiovascular, así como el riesgo de hiperplasia de endometrio, aunque éste es remoto en la adolescente. Los períodos prolongados de amenorrea pueden provocar alteración en la mineralización ósea por déficit de estrógenos. La malnutrición crónica pro-



duce carencias nutricionales que también favorece la pérdida de masa ósea por mecanismos diferentes al déficit de hormonas esteroideas<sup>12</sup>.

## 2. Hemorragia uterina anormal:

Durante la adolescencia la hemorragia uterina anormal puede causar alarma por el momento de presentación, intensidad y duración. En la mayor parte de los casos se trata de alteraciones ovulatorias pasajeras que se corresponden a alteraciones funcionales, sin sustrato orgánico ni causa demostrable, pero en las formas más graves pueden requerir el ingreso hospitalario y transfusión de sangre. En muchos casos la hemorragia se debe a la inmadurez de los sistemas de regulación endocrina y desequilibrio en la producción hormonal del eje hipotálamo-hipófiso-ovárico<sup>31</sup>. El mecanismo fisiopatológico es la anovulación e hiperestrogenismo absoluto o relativo que produce hiperproliferación endometrial, disociación entre el desarrollo del estroma endometrial y las arterias espirales con flexuosidades muy marcadas que favorecen el estasis e isquemia y la necrosis del endometrio con esfacelación intensa y prolongada del mismo<sup>32</sup>.

Antes de plantear el tratamiento específico deben descartarse otras causas de hemorragia uterina anormal como las relacionadas con un embarazo, sobre todo por la negación de tal eventualidad y por las irregularidades menstruales que pueden dificultar el diagnóstico; las coagulopatías, leucemias y trombocitopenias pueden producir hemorragia genital profusa con caídas importantes de los valores de hemoglobina, y en la orientación diagnóstica debe tenerse en cuenta la facilidad para formar hematomas, hemorragia nasal o gingival, y por las primeras menstruaciones muy abundantes. El uso de anticonceptivos orales habitualmente producen puntualidad y disminución de la hemorragia menstrual, pero en algunos casos puede ser motivo de hemorragia intensa, sobre todo cuando se usan como contracepción postcoital de emergencia; igualmente, los tumores genitales malignos y los productores de hormonas pueden causar hemorragia genital, aunque son muy poco frecuentes durante la adolescencia; el hipotiroidismo también puede causar menstruaciones abundantes junto con síntomas clínicos como cansancio, piel seca y pérdida de cabello; la hemorragia genital puede estar relacionada con ciertas enfermedades víricas sistémicas, hepatopatías, infecciones genitales (cervicitis, endometritis) en adolescentes que mantengan relaciones sexuales y raramente con pólipos uterinos<sup>33</sup>.

**Tratamiento de la hemorragia genital:** Se debe

considerar la intensidad y duración de la misma, la repercusión sobre el estado general y la etiología. En las formas graves se debe reponer la pérdida hemática e intentar neutralizar la deprivación mediante la administración de estrógenos a dosis relativamente altas, teniendo en cuenta que será necesario mantener unos niveles hormonales aceptables para que no se repita el episodio, que puede llegar a ser de mayor intensidad en caso de disminuir los niveles circulantes de esas hormonas<sup>1</sup>. La terapéutica hormonal continua es muy efectiva en las adolescentes; en un estudio de Cleassens y cols<sup>34</sup>, el 93% de las pacientes con hemorragia genital moderada a severa respondieron al tratamiento hormonal. La administración endovenosa de estrógenos equinos conjugados (Premarin.R) (25 mg cada 4 horas) es muy efectiva para controlar el sangrado uterino severo; en un ensayo clínico<sup>35</sup>, dos inyecciones de Premarin endovenoso controlaron el sangramiento profuso en 72% de las adolescentes al compararlas con el 38% de las pacientes que recibieron placebo. Este tratamiento permite la proliferación de las áreas denudadas de endometrio, aunque se asocia con náuseas y vómitos en algunas pacientes. La terapia endovenosa usualmente se mantiene hasta tanto cese el sangramiento, en la mayoría de los casos durante 24 horas, posteriormente se continúa con estrógenos conjugados equinos vía oral, en dosis de 2,5 mg durante 20-25 días aproximadamente, luego se adiciona el acetato de medroxiprogesterona (10 mg) durante los últimos 7-10 días para inducir una nueva menstruación. Si el sangramiento es moderado o leve, pero interfiere con las actividades diarias de la paciente o es portadora de anemia leve, entonces se debe plantear el uso de terapia hormonal vía oral a dosis de 2,5 mg de Premarin por 21-25 días seguidos de acetato de medroxiprogesterona en los últimos 7-10 días o la combinación de anticonceptivos orales de altas dosis; en este caso la píldora debe administrarse dos veces diarias durante una semana, seguido de tres semanas con la dosis habitual de los anticonceptivos<sup>32</sup>. Otros autores<sup>1</sup> también recomiendan el uso inicial de 2-8 mg/día de valerato de estradiol para controlar la hemorragia, con posterior reducción paulatina de la dosis o bien pasar a un preparado secuencial con 2 mg de ese estrógeno seguido de 0,5 mg de norgestrel. Para el control subsecuente de los ciclos menstruales se puede utilizar la progesterona oral cíclica por 10 días cada mes para prevenir la hiperactividad estrogénica y estabilizar el endometrio<sup>4</sup> o la combinación de anticonceptivos orales de bajas dosis durante un lapso de tiempo aproximado de tres a seis meses.

La utilización de analgésicos anti-inflamatorios no esteroideos ofrece importante mejoría de los síntomas, el naproxen sódico y el ácido mefenámico se asocian con una disminución del 47% del sangrado uterino<sup>36</sup>, asociado a su efecto directo endometrial para mantener el balance entre el tromboxano A<sub>2</sub>, potente vasoconstrictor, y la PGI<sub>2</sub>, un vasodilatador, para provocar una disminución importante del flujo menstrual; estos medicamentos deben iniciarse con el comienzo de la menstruación y mantenerlo durante los días de mayor flujo. Los antifibrinolíticos como el ácido tranexámico y el ácido aminocaproico son también muy efectivos para lograr la disminución del flujo, pero sus efectos colaterales como náuseas, vómitos, cefaleas y dolor abdominal, en ocasiones limitan su uso en la adolescente<sup>4</sup>.

### 3. Dismenorreas:

El término dismenorrea se refiere a la existencia de dolor al comenzar el flujo menstrual y los dos o tres días siguientes. La dismenorrea primaria ocurre durante la juventud y no tiene causa orgánica, obedece a las contracciones del miometrio inducidas por las prostaglandinas, la prostaglandina F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>) es el agente responsable de la dismenorrea, la cual se produce en cantidades importantes en el endometrio desde la fase folicular a la fase luteal inducida por la progesterona y estimula las contracciones uterinas; el desprendimiento del tejido endometrial libera fosfolípidos que sirven de precursores de la síntesis de prostaglandinas, las cuales aumentan el tono miometrial basal, la intensidad y la frecuencia de las contracciones uterinas; en cambio, la dismenorrea secundaria tiene una base orgánica, aparece en mujeres de mayor edad y suele ser de intensidad progresiva; es un síntoma que acompaña a la endometriosis, enfermedad inflamatoria pélvica, quistes ováricos, tumores uterinos, adherencias y malformaciones genitales congénitas<sup>12</sup>.

La dismenorrea de la adolescente suele comenzar dos o tres años después de la menarquía, el dolor es de intensidad variable y puede asociarse con náuseas, vómitos y cambios en los hábitos intestinales. El diagnóstico se puede establecer por la anamnesis y están indicadas exploraciones complementarias para detectar una posible causa orgánica; la ecografía genital es una técnica sencilla y confiable en estos casos. Si la adolescente es sexualmente inactiva y no existe patología orgánica se puede instaurar el tratamiento, pero si ha mantenido relaciones sexuales se debe realizar citología vaginal para descartar enfermedades de transmisión sexual y lesiones relacionadas.

El tratamiento con inhibidores de la síntesis de prostaglandinas es efectivo en el 85% de los casos,

los compuestos más usados son el ibuprofeno, naproxeno y ácido mefenámico, cada 8 horas, administrados tan pronto como se noten las primeras molestias y se mantienen uno a tres días según el caso. Los efectos adversos son mínimos e infrecuentes en forma de náuseas, epigastralgia, lipotimia y cefaleas. Los derivados del ácido acetilsalicílico y el paracetamol son poco eficaces en el tratamiento de la dismenorrea y tienen un efecto antiagregante plaquetario que puede aumentar la cantidad de menstruación. Cuando la adolescente necesita anticoncepción o cuando el dolor no cede con los inhibidores de las prostaglandinas, se deben usar los anticonceptivos orales que inhiben los cambios hormonales cíclicos y la liberación de prostaglandinas a través de la producción de una atrofia endometrial parcial. El ejercicio físico puede ser beneficioso en el tratamiento del dolor menstrual<sup>37</sup>.

### 4. Síndrome Premenstrual:

El síndrome premenstrual o trastorno disfórico premenstrual es un complejo de síntomas variados con el único nexo en común de presentarse en la fase previa a la menstruación. Se calcula que el 20-40% de las mujeres adultas presentan algún síntoma premenstrual y en un 5% de los casos su intensidad produce interferencia con las actividades cotidianas; la prevalencia del síndrome premenstrual y la intensidad de los síntomas son bajas durante la adolescencia. Las manifestaciones emocionales del síndrome incluyen nerviosismo, mal humor, irritabilidad, depresión, ansiedad, agresividad, fatiga y letargia; los síntomas físicos más frecuentes son mastalgia y aumento de sensibilidad mamaria, aumento de peso, acné, estreñimiento y meteorismo, cambio en el apetito, deseo de comer determinados alimentos, cefaleas, incapacidad de concentración y edemas<sup>38</sup>. El diagnóstico se establece por la reiteración cíclica de los síntomas en ausencia de patología orgánica del aparato genital y órganos implicados con los síntomas, y debe haber al menos un 30% de agravamiento en los 5 días que preceden a la menstruación en comparación con los cinco días posteriores, lo cual es importante pues en muchos casos hay un fuerte componente subjetivo y las molestias no están relacionadas con la menstruación. Las causas del síndrome premenstrual no se conocen con exactitud, pero se han implicado un exceso de estrógenos, una falta de progesterona, un aumento de la actividad de aldosterona, un aumento de la actividad renina-angiotensina, un déficit de vitamina B<sub>6</sub>, alteraciones de las prostaglandinas, una sensibilidad aumentada al dolor y unos niveles bajos de β-endorfinas y cortisol<sup>39</sup>. La erradicación definitiva

del síndrome premenstrual es muy difícil, la medicación solamente mejora los síntomas. Algunos han utilizado vitamina B6 (50-100 mg/día), progesterona natural (200 mg/día) desde la mitad del ciclo o ácido mefenámico (250 mg /8horas) unos 9 - 10 días antes de la menstruación y menos frecuentemente se usa la espirolactona (50 mg/día), en muchos casos dichos tratamientos tienen un fuerte efecto placebo. Dado que los síntomas del síndrome premenstrual aparecen en relación con los cambios del ciclo menstrual se ha propuesto el uso de anticonceptivos orales o acetato de medroxiprogesterona con el fin de anular la fluctuación hormonal, pero no está claro que los resultados no sean efecto placebo como ocurre con otros tratamientos<sup>40</sup>.

### 5. Mastodinia:

La mastodinia o dolor mamario se debe a un desequilibrio hormonal, casi siempre una insuficiencia luteal o predominio estrogénico persistente. El diagnóstico de mastodinia es fácil y tiene un componente subjetivo que lo distingue de la tensión mamaria premenstrual normal. En la práctica, se habla de mastodinia cuando las molestias obligan a la paciente a consultar por su intensidad o duración. La exploración se puede hacer en diferentes fases del ciclo menstrual, poniendo énfasis en descartar patología orgánica mamaria o ganglios axilares o supraclaviculares. En la mastodinia no existe ninguna anomalía física demostrable. El tratamiento tiene que ir precedido de información detallada del problema y su naturaleza funcional. La aplicación de gel de progesterona debe considerarse la primera opción terapéutica por carecer de efectos sistémicos, también se obtienen buenos resultados con la administración oral de progesterona o sus derivados durante la segunda fase del ciclo; otros tratamientos incluyen los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos, vitamina A y vitamina E o diuréticos en caso de fenómeno edematoso premenstrual general<sup>12</sup>.

### CONCLUSIONES

Los trastornos menstruales son muy frecuentes en la adolescencia y en la mayoría de los casos forman parte del desarrollo reproductivo normal; sin embargo es importante descartar la presencia de trastornos orgánicos que pudieran determinar la presencia de los mismos, lo cual permitiría iniciar de una manera oportuna y específica el tratamiento adecuado para cada caso, reconociendo que cada adolescente tiene un proceso de maduración y

necesidades particulares que requieren un manejo individualizado.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lubker J, Wall J. Abnormal uterine bleeding in adolescents. *Obstet Gynecol Clin N Am* 2003; 30: 321-335.
2. Falcone T, DesJardins C, Bourque J. Dysfunctional uterine bleeding in adolescents. *J Reprod Med* 1994;39:761-764.
3. Porcu E, Venturoli S, Longhi M, Fabbri R. Chronobiologic evolution of luteinizing hormone secretion in adolescent: developmental patterns and speculations on the onset of the polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 1997;67:842-848.
4. Chuong CJ, Brenner PF. Management of abnormal uterine bleeding. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:787-792.
5. LeMarchand-Beraud T, Zufferey MM, Reymond M. Maturation of the hypothalamo-pituitary-ovarian axis in adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:241-246.
6. Legro RS, Lin HM, Demers LM. Rapid maturation of the reproductive axis during perimenarche independent of body composition. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:1021-1025.
7. Treloar A, Boynton R, Behn B. Variation of the human menstrual cycle through reproductive life. *Int J Fert* 1970; 12:77-126.
8. Gidwani GP. Vaginal bleeding in adolescents. *J Reprod Med* 1984;29 :417-420.
9. Lee M. Growth hormone deficiency as the only identifiable cause of primary amenorrhea. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2000;13:93
10. Doufas AG, Mastorakos G. The Hypothalamic-pituitary-thyroid axis and the female reproductive system. *Ann N Y Acad Sci* 2000;900:65-76.
11. Berkey CS, Gardner JD, Frazier AL. Relation of childhood diet and body size to menarche and adolescent growth in girls. *Am J Epidemiol* 2000;152:446-452.
12. Speroff L, Glass RH, Kase NG. Trastornos menstruales. En: *Endocrinología Ginecológica e Infertilidad*. Madrid: Waverly Hispánica;2000 p 557-573.
13. Balasch J. Concepto y clasificación de las amenorreas. *Cuad Med Reprod* 2000;6: 15-25.
14. Fedele L, Bianchi S, Zanconato G. Laparoscopic creation of a neovagina in patients with Rokitansky syndrome: analysis of 52 cases. *Fertil Steril* 2000; 74:384-389.
15. Hughes IA. A novel explanation for resistance to androgens. *N Engl J Med* 2000;343:881-882.
16. Fernández-García R, García-Doval S. Analysis of sex chromosome aneuploidy in 41 patients with Turner Syndrome : a study of "hidden" mosaicism. *Clin Genet* 2000; 58:201-208.
17. Troche V. Neoplasia arising in disgenetic gonad. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41:74-79.

18. Alper MM, Garner PR. Premature ovarian failure: its relationship to autoimmune disease. *Obstet Gynecol* 1985;66:27-30.
19. Castelo-Branco C. Autoinmunidad y menopausia . En Pérez-López FR, ed. *Climaterio y envejecimiento: medicina basada en la evidencia*. Zaragoza:SEISGE; 1999 p.93-107.
20. Sultan C, Medlej R, Chevalier C. Management of hyperandrogenism in adolescent girl. *Horm Res* 1991; 36 :160-164.
21. Velázquez E, Acosta A, Mendoza SG. Menstrual cyclicity after metformin therapy in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1997;90:392-395.
22. Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome. *Fertil Steril* 2004; 81:19-25.
23. Legro RS. Polycystic ovary syndrome: current and future treatment paradigms. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:S101-108.
24. Pérez-López FR. Hiperprolactinemia y macroprolactinemia. En: *Patología de la adolescencia*. Madrid: Editorial Garsi; 1999.p 45-82.
25. Lapresa Sáenz JF, Martínez Casamayor MF, Pina Leita I. Síndrome de la silla turca vacía y galactorrea. En: Pérez-López FR, ed *Prolactina*. Zaragoza: Gorfisa; 1984 p 302-310.
26. Layman LC. Genetics of human hypogonadotropic hypogonadism. *Am J Med Genet* 1999;89:240-248.
27. Battaglia C, Salvatori M, Regnani G. Successful induction of ovulation using highly purified follicle-stimulating hormone in a woman with Kallmann's syndrome. *Fertil Steril* 2000;73:284-286.
28. Frisch RE. Fatness of girls from menarche to age 18 years, with a nomogram . *Hum Biol* 1976;48:353-359.
29. Chen EC, Bryski RG. Exercise and reproductive dysfunction. *Fertil Steril* 1999;71:1-6.
30. Lipschitz DS, Rasmusson AM, Anyan W. Clinical and functional correlates of posttraumatic stress disorder in urban adolescent girls at a primary care clinic. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2000;39:1104-1111.
31. Sánchez Peña MD, Vilar Tormo JM: Hemorragia uterina disfuncional en adolescente. En: Comino R, ed. *Hemorragia uterina disfuncional*. Barcelona: LR Prous; 1993 p 137-151.
32. Deligeoroglou E. Disfunctional uterine bleeding: *Ann N Y Acad Sci* 1997;816:158-164.
33. Brenner PF. Differential diagnosis of abnormal uterine bleeding: *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:766-769.
34. Cleassens EA, Cowell CA. Acute adolescent menorrhagia. *Am J Obstet Gynecol* 1981;139:277-280.
35. DeVore GR, Odell O, Kase N. Use of intravenous premarin in the treatment of dysfunctional uterine bleeding – a double blind randomized control study. *Obstet Gynecol* 1982;59:285-290.
36. Hall P, Maclachlan N, Thorn N. Control of menorrhagia by the cyclo-oxygenase inhibitors naproxen sodium and mefenamic acid. *Br J Obstet Gynecol* 1987;94:554-558.
37. Schroeder B, Sanfilippo JS,. Dysmenorrhea and pelvic pain in adolescent. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:555-571.
38. Frye GM, Silverman SD. Is it premenstrual syndrome? Keys to focused diagnosis, therapies for multiple symptoms. *Postgrad Med* 2000;107:151-154.
39. Girdler SS, Pedersen CA, Straneva PA. Dysregulation of cardiovascular and neuroendocrine responses to stress in premenstrual dysphoric disorder. *Psychiatry Res* 1998;81:163-178.
40. Wilson CA, Turner CW, Keye WR. Firstborn adolescent daughters and mothers with and without premenstrual syndrome: a comparison. *J Adolesc Health* 1991;12:130-137.



# EFFECTOS DE LA TERAPIA HORMONAL SOBRE LA CONCENTRACIÓN DE PROTEÍNA C REACTIVA. *Revisión*

***Elsy Velázquez-Maldonado***

Profesor Titular de la Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes. Médico Endocrinólogo adscrito a la Unidad de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. Mérida-Venezuela.

## **RESUMEN**

La menopausia se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Estudios controlados de prevención primaria y secundaria indican que la TH oral combinada continua no reduce la morbi-mortalidad por ECV a pesar de su efecto beneficioso sobre las lipoproteínas y función endotelial, lo que sugiere que probablemente otros factores podrían contribuir al desarrollo de esta enfermedad. La actividad inflamatoria ha sido involucrada en la aterogénesis y su progresión. Los efectos de la terapia hormonal sobre los marcadores de inflamación dependen del tipo de estrógeno, dosis y vía de administración. Diversos estudios muestran que la TH oral convencional se asocia a un incremento de la respuesta inflamatoria, expresada por un aumento en la concentración de proteína C reactiva (PCR) mientras que la terapia transdérmica no tiene efecto sobre la misma. Este efecto es atenuado por dosis más bajas de estrógenos y es magnificado en mujeres diabéticas o con anomalía en la tolerancia a la glucosa, en las cuales, la TH se asocia con mayor frecuencia de eventos cardíacos. Los efectos de la tibolona sobre PCR son controversiales; algunos estudios muestran un aumento en su concentración mientras que otros no han demostrado ningún efecto. Los moduladores de receptores de estrógenos como tamoxifeno, raloxifeno y droloxifeno causan una disminución significativa en la concentración de PCR. Al prescribir TH se debería considerar la vía de administración estrogénica para minimizar los efectos adversos de la TH sobre la ECV, particularmente en mujeres con factores de riesgo. Estudios futuros adicionales a largo plazo con diferentes esquemas terapéuticos permitirán esclarecer el verdadero impacto de la TH sobre la ECV.

## **ABSTRACT**

Menopause is associated with increased risk of cardiovascular disease (CVD). Both primary and secondary prevention controlled studies have failed to demonstrate a reduction of CVD despite beneficial effects on lipoprotein metabolism and endothelial function suggesting that other factors may contribute to this complication. Inflammatory activity has been involved in atherogenesis and arteriosclerosis progression. Hormonal therapy (HT) effects on inflammation markers depend on estrogen type, doses and route of administration. Several studies show that conventional combined oral HT is associated with an increased inflammatory response, which is expressed by an increased C reactive protein (CRP) concentration while transdermal therapy has a neutral effect. This abnormality is attenuated by using lower doses and it is amplified in diabetic women, which show a higher incidence of cardiovascular events. Tibolone has controversial effects on PCR; some studies report an increase in PCR levels while others report no effects. The selective estrogen receptor modulators such as tamoxifen, raloxifene and droloxifene cause a significant reduction of PCR levels. The route of estrogen administration should be considered at prescribing HT, particularly in women at high risk of CVD. Future long-term studies using different doses and routes of estrogen administration are required to make clear the real impact of estrogen therapy on cardiovascular disease.

---

Recibido: Enero 2005; Aceptado Marzo 2005.

**Dirigir correspondencia a:** Elsy Velázquez-Maldonado. Urb. La Mara. Calle 1 # 40. Mérida 5115A. Venezuela.

La menopausia se asocia con un mayor riesgo de enfermedad cardíaca isquémica y cerebro vascular, las cuales, constituyen las principales causas de morbilidad y mortalidad en mujeres post menopáusicas. Antes de la menopausia, las mujeres están protegidas de enfermedad cardiovascular y tromboembolismo debido a sus estrógenos circulantes. Esta protección se pierde después de la menopausia, después de la cual ocurren cambios lipídicos adversos y los niveles de diferentes factores de coagulación aumentan<sup>1-3</sup>. Uno de los principales factores predisponentes de enfermedad cardiovascular (ECV) es el síndrome metabólico que incluye diversos marcadores de riesgo como la circunferencia abdominal, presión sanguínea, glucosa en ayunas, triglicéridos y otros lípidos, asociados a defectos en la coagulación y fibrinólisis<sup>4</sup>.

La terapia hormonal (TH) puede afectar muchos aspectos relevantes a la ECV, incluyendo función vasomotora, inflamación y hemostasis. Diversos estudios clínicos han demostrado que la TH tiene tanto efectos adversos como protectores. El efecto cardioprotector de los estrógenos se ha derivado de diversos estudios observacionales que han sugerido que la TH podría reducir la incidencia de enfermedad cardiovascular, probablemente mediado por su efecto beneficioso sobre el metabolismo de las lipoproteínas y sobre la función endotelial<sup>5-6</sup>. Las evidencias indican que los estrógenos aumentan la producción de óxido nítrico a nivel endotelial y como consecuencia, favorecen la vasodilatación dependiente del endotelio a nivel periférico y coronaria<sup>5,6</sup>. Sin embargo, tanto en los estudios de prevención secundaria (HERS: *Hormone Estrogen-Progestin Replacement Study*)<sup>7</sup> como primaria<sup>8</sup> se señala que la terapia oral continua combinada (EE/0,625 mg más acetato de medroxiprogesterona/2,5 mg) aumentan la frecuencia de eventos cardíacos y tromboembólicos, a pesar de la reducción significativa del colesterol total y de la lipoproteína de baja densidad (LDL) y aumento del colesterol de la lipoproteína de alta densidad (HDL), lo que sugiere que probablemente otros factores podrían contribuir al desarrollo de estas complicaciones. Mecanismos inflamatorios han sido involucrados en el proceso de aterogénesis y su progresión con disrupción o ruptura de la placa ateromatosa<sup>9</sup>.

### TH y Marcadores Inflamatorios

Marcadores inflamatorios circulantes como la proteína C reactiva (PCR), interleucina 6 (IL-6), asociados fuertemente con el riesgo de eventos cardiovasculares, parecen estar modulados por la

concentración de esteroides sexuales endógenos y la terapia hormonal. Particularmente importante es el hecho de que la IL-6 no solo aumenta la concentración de PCR sino que también aumenta el fibrinógeno, la viscosidad sanguínea, el número y actividad de las plaquetas y la actividad del eje hipotálamo-hipófisis adrenal. También se ha demostrado que concentraciones elevadas de PCR se asocian con resistencia a la insulina, hipertensión y obesidad central, factores estos que favorecen el desarrollo de enfermedad cardiovascular<sup>10</sup>. En el estudio WHI, fueron observados valores basales de IL-6 y PCR significativamente altos en 304 mujeres que desarrollaron eventos coronarios<sup>11</sup>.

Independientemente del estado de la menopausia, la concentración de PCR esta relacionada con el aumento de la grasa corporal, particularmente, la grasa intraabdominal, y a una menor sensibilidad a la insulina<sup>12</sup>. Sin embargo, después de la menopausia, además de la deficiencia hormonal, también se producen cambios metabólicos que favorecen una alteración de la composición corporal con mayor acumulación de grasa intraabdominal.

Los efectos de la terapia hormonal sobre los marcadores de riesgo cardiovascular dependen del tipo de estrógeno, dosis y ruta de administración. Se ha sugerido que la TH oral en mujeres posmenopáusicas se asocia a una incrementada respuesta inflamatoria que puede desencadenar eventos cardiovasculares agudos; diversos ensayos clínicos controlados y epidemiológicos indican que la terapia oral combinada (EE/0,625 mg; MP/2,5 mg) aumenta la concentración de PCR<sup>13-23</sup>, lo cual ocurre principalmente durante los 3 primeros meses de tratamiento, alcanzando valores basales a los 12 meses<sup>21</sup>. Es importante señalar que una dosis mas baja de estrógenos (EC/0,3mg) no se asocia a un incremento de PCR mientras que, sus efectos sobre lipoproteínas, vasodilatación mediada por flujo, PAI-1<sup>19</sup> y moléculas de adhesión<sup>24</sup>, son comparables a los obtenidos con la dosis convencional. A pesar del aumento en la concentración de PCR, la administración de estrógenos orales disminuye la concentración de otros marcadores de inflamación (ICAM1, VCAM1 y E-selectina) lo que sugiere que el aumento de la PCR puede estar relacionado a una activación hepática metabólica y no a una respuesta de fase aguda<sup>22-23</sup>. Las concentraciones más altas de PCR se han observado en las usuarias de TH con mayor grado de obesidad visceral. Este efecto es magnificado en mujeres diabéticas o con anormalidad en la tolerancia a la glucosa, en las cuales, el uso de TH se asocia con mayor frecuencia de eventos cardíacos<sup>25</sup>. Las estatinas pueden reducir

los efectos inflamatorios adversos inducidos por la TH<sup>20</sup>. Similar a la PCR, IL-6 aumenta bajo la administración de estrógenos orales solos o en combinación con MP.

En relación a la terapia transdérmica, diversos estudios han coincidido en resultados que indican que esta vía de administración no se asocia a ningún cambio significativo en la concentración de PCR<sup>16,18,21,23</sup>.

El efecto de los fitoestrógenos sobre la concentración de PCR, es mínimo; en estudio reciente se demostró que la administración de fenisteina no se asocia con un aumento de la PCR<sup>26-27</sup>.

La administración de progestágenos parece disminuir el efecto del estrógeno oral sobre la concentración de PCR<sup>14,17</sup>.

La adición de progestágenos puede atenuar los efectos pro inflamatorios de los estrógenos, lo cual es independiente del tipo de progestágeno, sin embargo, la adición de noretisterona a pesar de asociarse con una mayor reducción de HDL, es más efectiva en reducir el efecto desfavorable de los estrógenos sobre la PCR<sup>14</sup>.

Los efectos de la tibolona son controversiales, algunos estudios muestran un aumento de la PCR bajo su administración<sup>13</sup> mientras que en otros no se ha demostrado ningún efecto<sup>15</sup>.

Los moduladores selectivos de receptores de estrógenos como tamoxifeno,<sup>28</sup> raloxifeno<sup>29</sup> y droloxifeno<sup>30</sup> afectan favorable y significativamente el riesgo de eventos cardiovasculares y su administración causa disminución significativa en la concentración de PCR.

## CONCLUSIÓN

Si bien es cierto que los marcadores de inflamación se asocian con el desarrollo y complicación de la enfermedad cardiovascular, aun no se ha esclarecido si la inflamación modulada por estrógenos es un factor biológico importante, determinante de los eventos clínicos o si es un epifenómeno. A pesar de los efectos de la TH sobre los marcadores de inflamación, no hay evidencia definitiva de que un cambio en estos marcadores determine una modificación en el riesgo cardiovascular. Si se considera la PCR como un fuerte predictor de un pronóstico adverso cardiovascular en mujeres posmenopáusicas sanas, sería conveniente considerar la ruta de administración estrogénica para minimizar los efectos adversos de la TH sobre los eventos cardiovasculares. Se requieren estudios adicionales a largo plazo que demuestren que la TH pueda modificar la incidencia de eventos cardiovasculares.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sposito A, Mansur A, Maranhao T, Martinez T, Aldrighi T, Ramires J. Triglyceride and lipoprotein (a) are markers of coronary artery disease severity among postmenopausal women. *Maturitas* 2001;39:203-208.
2. Woodward M, Rumley A, Tunstall-Pedoe H, Lowe GDO. Associations of blood rheology and interleukin-6 with cardiovascular risk factors and prevalent cardiovascular disease. *Br J Haematol* 1999;104:246-257.
3. Mijatovic M, van der Mooren MJ, Stehouwwer CD, Netelenbos JC, Kenemans P. Postmenopausal hormone replacement, risk estimators for coronary artery disease and cardiovascular protection. *Gynecol Endocrinol* 1999;13:130-144.
4. Reaven GM. The metabolic syndrome: Requiescat in Pace. *Clin Chim* 2005;51:931-937
5. Lieberman Ehm Gerhard MD, Uehata A, Walsh BW, Selwin AP, Ganz P, Yeung AC, Creasman W. Estrogen improves endothelium-dependent, flow mediated vasodilatation in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1994;121:936-941.
6. Herrington DM, Braden GA, Williams JK, Morgan TM. Endothelial dependent coronary vasomotor responsiveness in postmenopausal women with and without estrogen replacement therapy. *Am J Cardiol* 1194; 73:951-952.
7. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention or coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and estrogen/progestin replacement study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280:605-613.
8. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;321-333.
9. Padró T, Mendieta C, Badimon L. Inflammation and atherosclerosis. *Hypertension* 2005;22:173-182.
10. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link?. *Atherosclerosis* 2000;148:209-214.
11. Pradham AD, Manson JE, Rossouw J, Siscovick D, Mouton C, Rifai N, Wallace R, Jackson R, Pettinger M, Riddker PM. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy, and incident coronary heart disease. *JAMA* 2002;288:980-987.
12. Sites CK, Toth MJ, Cushman M, L'Hommedieu GD, Tchernof A, Tracy RP, Poehlman E. Menopause-related differences in inflammation markers and their relationship to body fat distribution and insulin-stimulated glucose disposal. *Fertil Steril* 2002;77:128-135.
13. Barnes JF, Farsi E, Rankin M, Hart DM. Effects of two continuous hormone therapy regimens on C-reactive protein and homocysteine. *Menopause* 2005;12:92-98.

14. Kwok S, Selby PL, McElduff P, Laing I, Mackness B, Macness MI, Prais H, Morgan J, Yates AP, Durrington PN, Sci FM. Progestogens of varying androgenicity and cardiovascular risk factors in postmenopausal women receiving oestrogen replacement therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61:760-767.
15. Koh KK, Ahn JY, Jin DK, Yoon BK, Kim HS, Kang WC, Han SH, Choi IS, Shin EK. Significant differential effects of hormone therapy or tibolone on markers of cardiovascular disease in postmenopausal women: a randomized, double-blind placebo-controlled, crossover study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1889-1894.
16. Bukowska H, Stanosz S, Zochowska E, Millo B, Sieja K, Chelstowski K, Naruszewicz M. Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein (a), homocystein, and C-reactive protein level in postmenopausal women?. *Metabolism* 2005;54:72-78.
17. Rossi R, Bursi S, Veronesi B, Cagnacci A, Modena MG. Effects of progestins on estrogen-induced in C-reactive protein in postmenopausal women. *Maturitas* 2004;49:315-320.
18. Ropponen A, Aittomaki K, Tikkanen MJ, Ylikorkala O. Levels of C-reactive protein and transdermal estradiol in postmenopausal women with and without a history of intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:142-146.
19. Koh KK, Shin MS, Sakuma I, Ahn JY, Jin DK, Kim HS, Kim DS, Han SH, Chung WJ, Shin EK. Effect of conventional or lower doses of hormone replacement therapy in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:1516-1521.
20. Sbarouni E, Kyriakides ZS, Kremastinos DT. Effect of simvastatin on serum C-reactive protein during hormone replacement therapy. *Am J Cardiol* 2004;93:217-218.
21. Yilmazer M, Fenkci V, Sonmezer M, Aktepe O, Altindis M, Kurtay G. Hormone replacement therapy, C-reactive protein, and fibrinogen in healthy postmenopausal women. *Maturitas* 2003;46:245-253.
22. Silvestri A, Gebara O, Vitale C, Wajngarten M, Leonardo F, Ramires JA, Fini M, Mercuro G, Rosano GM. Increased levels of C-reactive protein after oral replacement therapy may be not be related to an increased inflammatory response. *Circulation* 2003;107:3165-3169.
23. Vongpatanasin W, Tuncel M, Wang Z, Arbique D, Mehrad B, Jialal I, Donald W. Differential effects of oral versus transdermal estrogen replacement therapy on C-reactive protein in postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1358-1363.
24. Wakatsuki A, Ikenoue N, Shinohara K, Watanabe K, Fukaya T. Effect of lower dosage of oral conjugated equine estrogen on inflammatory markers and endothelial function in healthy postmenopausal women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:571-576
25. Howard Bv, Hsia J, Ouyang P, Van Voorhees L, Lindsay J, Silverman A, Alderman EL, Tripputi M, Waters DD. Postmenopausal hormone therapy is associated with atherosclerosis progression in women with abnormal glucose tolerance. *Circulation* 2004;110:201-206.
26. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, Cancellieri F, Crisafulli A, Squadrito F. The effect of the phytoestrogen genistein and hormone replacement therapy on homocysteine and C-reactive protein level in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:474-477.
27. Nikander E, Metsa-Heikkila M, Tiitinen A, Ylikorkala O. Evidence of a lack of effect of a phytoestrogen regimen on the levels of C-reactive protein, E-selectin, and nitrate in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5180-5185.
28. Bonanni B, Johansson H, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A, Sandri MT, Mariette F, Lien EA, Decensi A. Effect of tamoxifen at low doses on ultrasensitive C-reactive protein in healthy women. *J Thromb Haemostat* 2003;2149-2152.
29. Barret-Connor E, Grady D, Sashegyi A, Anderson P, Cox P, Hosszowski K, Rautaharju P, Harper K, the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) Investigators. Raloxifene and cardiovascular events in osteoporotic postmenopausal women: four-year results from the MORE (Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation) randomized trial. *JAMA* 2002;287:847-857
30. Herrington DM, Brosnihan K, Pusser B, Seely EW, Ridker PM, Rifai N, MacLean DB. Differential effects of E and droloxifene on C-reactive protein and other markers of inflammation in healthy postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4216-4222.

Agradecimiento: CDCHT proyecto M-710-01-EM



## HERMAFRODITISMO VERDADERO. Caso clínico

**Sánchez de La Cruz B, Guzmán J, Carrero F, Nieto A, Pérez M, Caraballo A, García V.**

Servicio de Ginecología Infante Juvenil. Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas, Venezuela.

### RESUMEN

**Objetivo:** El hermafroditismo verdadero (HV) es una forma poco frecuente de ambigüedad genital, caracterizado por la presencia de tejido ovárico y testicular maduro en el mismo individuo. En el presente estudio se presentan y discuten los casos de HV atendidos en el Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas- Venezuela durante los años 2000-2004.

**Métodos:** Se describen manejo y diagnóstico: clínica, cariotipo, exámenes hormonales, ecografía, evaluaciones endoscópicas y los resultados de anatomía patológica.

**Resultados:** En el Hospital José Manuel de los Ríos, entre los años 2000 a 2004, acudieron 73 pacientes con diagnóstico de ambigüedad genital, de los cuales 4 (5,47%) resultaron ser HV.

**Conclusiones:** El HV es una condición, que aun cuando rara, es muy importante, ya que puede influir de manera decisiva sobre la psiquis del individuo y sobre su entorno. Debe considerarse una emergencia relativa y es prioritario dar solución al problema, tan pronto éste sea diagnosticado. Su manejo debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario integrado por un ginecólogo infantil, endocrinólogo, urólogo, psiquiatra, genetista y trabajador social.

**Palabras clave:** Hermafroditismo, diagnóstico, tratamiento.

### ABSTRACT

**Objective:** The true hermaphroditism (HV) is a not very frequent form of genital ambiguity. It is characterized by the presence of ovarian and testicular tissue in the same individual. In the present study we report the clinical cases evaluated at the Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas- Venezuela.

**Methods:** A set of tests were performed: history and physical examination, blood tests, hormonal determinations, cariotype, renal and pelvic ultrasound, laparoscopy, exploratory laparotomy, hystero-salpingo-oophorectomy, and gonadal biopsy.

**Results:** Between 2000-2004 in the Hospital José Manuel de los Ríos, 73 patients with ambiguous genitalia were studied. Four of them with true hermaphroditism (5,47%)

**Conclusions:** The birth of a child with ambiguous genitalia represents a very stressing situation for the family, and afterwards has great social and psychological repercussion for the patient itself. Severe cases of genital anomalies must be solved after a good psychological evaluation and proper surgical repair. A multidisciplinary approach is required to guarantee the patient a proper sexual identity.

**Key words:** Hermaphroditism, diagnostic, treatment.

La ambigüedad genital es una condición que debe considerarse como una emergencia médica relativa, por los serios problemas psicológicos que puede ocasionar al niño y a su entorno familiar. Dependiendo de qué sexo se le asigne a ese individuo con genitales ambiguos, se condicionará si evoluciona adecuadamente desde el punto de vista sexual, psicológico y social <sup>1</sup>.

Entre los desórdenes de diferenciación sexual, que cursan con genitales ambiguos, algunos autores consideran que el Hermafroditismo Verdadero (HV) es la forma más rara<sup>2-4</sup>. La palabra *hermafrodita* proviene de la mitología griega. *Hermafrodito* era hijo de *Hermes* y *Afrodita*, quien a los quince años de edad fue condenado por la ninfa *Salmacis* a fundirse con ella en un solo ser de doble sexo<sup>5</sup>.

Recibido: Enero 2005; Aceptado: Marzo 2005

**Dirigir correspondencia a:** Dra. Sánchez de La Cruz B.: correo electrónico: bestalia@yahoo.com

El HV está caracterizado por la presencia simultánea de tejido testicular y ovárico en un mismo individuo, con células germinales en ambas gónadas<sup>2,3</sup>. A continuación se presentan cuatro casos de HV diagnosticados y manejados en el Servicio de Ginecología Infanto-Juvenil del Hospital de Niños J. M. de los Ríos, en Caracas, Venezuela, entre los años 2000 y 2004.

## RESULTADOS

En el Hospital José Manuel de los Ríos, entre los años 2000 a 2004, acudieron 73 pacientes con diagnóstico de ambigüedad genital, de los cuales 4 (5,47%) resultaron ser HV, 6 ambigüedad genital de causa no específica, 4 pseudohermafroditismo masculino y 59 femenino Hiperplasia Suprarrenal Congénita (HSC) (Tabla 1).

**Tabla 1. Distribución en número y porcentaje de los pacientes con diagnóstico de Ambigüedad Sexual según la etiología. Hospital de Niños J. M. de los Ríos. Caracas, Venezuela. Años 2000-2004.**

ETIOLOGÍA DE AMBIGÜEDAD SEXUAL	Nº	%
Pseudohermafroditismo femenino, HSC	59	80,82
Ambigüedad genital (sin causa específica)	06	08,21
Pseudohermafroditismo masculino	04	05,47
Hermafroditismo verdadero	04	05,47
Total	73	100,00

HSC: hiperplasia suprarrenal congénita.

A continuación se describen los casos estudiados.

**Caso 1:** Paciente evaluada por primera vez a los 2 años y 7 meses de vida, presentando ambigüedad genital, sin antecedentes de deshidratación, náuseas o vómitos. Evaluada desde el nacimiento por la misma causa en el servicio de genética de la Maternidad Concepción Palacios. Producto de II gesta, embarazo controlado, cesárea a las 36 semanas por preeclampsia. Sin antecedentes de consanguinidad. Hermano aparentemente sano. Al examen físico de ingreso: talla entre percentiles 25-50, peso entre percentiles 3-10, mamas Tanner I, hernia umbilical, hernia inguinal reductible sin contenido gonadal, vello púbico Tanner I, tubérculo genital de 3 x 1,5 cm., seno urogenital en la base del tubérculo, labio escrotos vacíos. Cariotipo (20 metafases): 46, XX, ecograma pélvico: útero 22 x 5 x 7 mm., gónada derecha 4 x 2 x 2 mm., gónada

izquierda 2 x 2 x 5 mm. Dosajes hormonales: 17 OHP 1,42 ng/ml, androstenediona 0,15 ng/ml, DHEA-S 17,05 µg/dl, cortisol 14,17 µg/dl, LH: 0,2 mUI/ml, FSH: 5,06 mUI/ml, testosterona total 11,2 ng/ml, estradiol: 11,2 ng/ml. Se descartó hiperplasia suprarrenal congénita, se planteó HV, se planificó senoscopia y laparoscopia. Se realizó laparotomía y clitoroplastia: útero de 2 x 1 x 3 cm., gónadas impresionan ovotestis bilateral (1 cm. de ovario y 0,5 cm. de testículo). Biopsia gonadal: ovotestis bilateral (90% testículo inmaduro). Laparotomía: exéresis de tejido testicular, nueva clitoroplastia por pérdida del anclaje (cinco meses después) y hernioplastia inguinal bilateral. Actualmente, a los 7 años y 7 meses de edad, continúa bajo los controles de los servicios de endocrinología, higiene mental y ginecología de nuestro hospital. Al examen físico actual: vello púbico Tanner I, tubérculo genital de 1 x 0,8 cm., independencia urogenital, mamas Tanner I, conducta masculina. Ecograma pélvico: útero de 20 x 5 x 12 mm., gónada derecha 8 x 6 x 8 mm., acorde a edad, izquierda no se visualizó.

**Caso 2:** Paciente que fue evaluado por primera vez a los 4 meses de edad presentando ambigüedad genital, sin antecedentes de deshidratación, náuseas o vómitos. Producto de IV gesta, embarazo controlado a término, peso al nacer: 3900 g. No se refieren antecedentes de consanguinidad. Hermanos aparentemente sanos.

Al examen físico de ingreso, talla entre percentiles 50-75, peso en percentil 90, mamas Tanner I, tumoración inguinal derecha que no impresiona como gónada. Pubarquia Tanner I, tubérculo genital 3 x 1,5 cm., fusión labioescrotal, independencia urogenital a la inspección. Cariotipo (25 metafases): 46, XX. Ecograma pélvico: útero 27 x 6 x 10 mm., volumen como gónada derecha 0,7 cm<sup>3</sup>, gónada izquierda 0,3 cm<sup>3</sup>. Dosajes hormonales: 17 OHP 1 ng/ml, androstenediona 23,1 ng/ml, DHEA-S 6,5 µg/dl, cortisol 3 µg/dl, testosterona total no detectable. Laparotomía exploradora y cura de hernia inguinal: gónadas con apariencia macroscópica de ovotestis. Se tomó biopsia que reportó ovotestis bilateral. Fragmentos de tejido laxo vascularizado (saco herniario). Actualmente, con 3 años de edad está siendo controlado por los servicios de endocrinología, higiene mental y ginecología de nuestro hospital.

**Caso 3:** Paciente que fue evaluado por primera vez en este servicio a los 5 años de vida, presentando ambigüedad genital desde el nacimiento, sin antecedentes de deshidratación, náuseas o vómitos.

Producto de I gesta, embarazo controlado, parto normal, peso al nacer 3700g. No se reportan antecedentes de consanguinidad.

Al examen físico de ingreso: talla entre percentiles 25-50, peso entre percentiles 25-50, mamas Tanner I, genitales externos: vello púbico Tanner I, tubérculo genital 3,5 x 1,5 cm. Fusión labioescrotal, seno urogenital se aprecia en base del tubérculo genital. Cariotipo (número de metafases desconocido): 80% 46 XX, 20% 46 XY. Ecograma pélvico: útero 28 x 6 x 9 mm. Gónadas no visibles. Ecograma abdominal: glándulas suprarrenales normales. Edad ósea: 5 años, acorde con edad cronológica. Dosajes hormonales: 17 OHP 0,3 ng/ml, androstenediona 35,2 ng/ml, DHEA-S 68,4 ng/ml. Se realizó senoscopia y biopsia gonadal, no se visualizó verum montanum, distancia del orificio del seno urogenital al introito vaginal 2 cm., vagina 5 cm. de largo. Biopsia gonadal: ovotestis bilateral. Componente ovárico acorde con edad cronológica, testículo más inmaduro que el esperado para la edad. Se llevó a cabo gonadectomía bilateral por estar imbricado el tejido ovárico con el testicular. Actualmente, a los 7 años de edad, presenta sexo social masculino. Dosajes hormonales: LH: 0,1 mUI/ml, FSH: 0,3 mUI/ml, testosterona total 303 ng/ml, tras terapia con enantato de testosterona inyectada.

**Caso 4:** Paciente evaluado por primera vez en el servicio de ginecología al año de vida, presentando ambigüedad genital, sin antecedentes de deshidratación, náuseas o vómitos. Criado hasta los 7 años de edad bajo sexo social masculino, cuando se le informó a la madre sexo genético (se desconoce la fuente) y ella decide cambiar sexo social a femenino. Presenta retardo psicopedagógico desde los 18 meses de edad. Controles médicos irregulares. Producto de I gesta, embarazo mal controlado a término, peso al nacer 2080 g. No existen antecedentes de consanguinidad.

Al examen físico: talla y peso menores del percentil 3, mamas Tanner I, pubarquia Tanner I, tubérculo genital 4 x 2 cm., fusión labioescrotal con gónadas palpables en ambos labioescrotos de 2 x 1 cm., seno urogenital en la base del tubérculo. Cariotipo (25 metafases): 46, XX. Dosajes hormonales: 17 OHP 1,51 ng/ml, androstenediona 0,12 ng/ml, DHEA-S 6,22 µg/dl, testosterona total 4,17 ng/ml. Senoscopia: seno de 2 cm., vagina de 4 cm., cuello uterino rasgado transversalmente. Laparotomía exploradora y cura de hernia inguinal derecha; se visualizó útero 3 x 2 x 2 cm., biopsia gonadal que reportó ovotestis bilateral. Laparotomía y clitoroplastia, exéresis de ambas gónadas (biopsia: parénquima testicular con túbulos seminíferos inmaduros).

Ecograma pélvico: útero de 33 x 10 x 10 mm.,

endometrio 1 mm. No se observaron gónadas. Examen físico reciente: mamas Tanner I, vello púbico Tanner I, peso y talla por debajo de percentil 3, fusión labioescrotal. Actualmente tiene 11 años.



Seno Urogenital



Cuello Uterino (vaginoscopia)



Figura 1. Paciente del Caso 4, acompañada con su madre.

## DISCUSIÓN

El desarrollo sexual normal del feto depende de varios factores: cromosómico, gonadal y hormonal. Las alteraciones que se presentan en alguno de ellos, resultarán en desórdenes de la diferenciación sexual, los cuales son un grupo de afecciones infrecuentes, complejo y heterogéneo<sup>6-9</sup>.

La presencia de tejido ovárico y testicular en el mismo paciente, sea en gónadas separadas o en forma de ovotestis, constituye el HV. Esta es la forma menos frecuente de estado intersexual. En una revisión de 69 niños con genitales ambiguos, realizada entre 1974 y 1989, Coran y Polley encontraron sólo 3 casos de HV<sup>10</sup>. En un período de 10 años, Taha y Magbool observaron 25 pacientes con ambigüedad genital y no hallaron ningún caso de HV<sup>11</sup>. En el Hospital José Manuel de los Ríos, entre los años 2000 a 2004, acudieron 73 pacientes con diagnóstico de ambigüedad genital, de los cuales 4 (5,47%) resultaron HV. La mayor parte de estos pacientes tienen cariotipo 46 XX. La literatura reporta frecuencias entre 58,2%<sup>1</sup> al 70% de HV con este cariotipo<sup>3</sup>. Se encuentra mosaicismo hasta en un 45%; el cariotipo 46, XY es el menos frecuente (alrededor del 10%).

El HV es una condición heterogénea, no sólo genéticamente, sino que también se refleja esta característica en el tejido gonadal. Según la anatomía de las gónadas, el hermafroditismo puede ser: bila-



teral, cuando las gónadas son ovotestis (es lo más frecuente, cerca del 60%); luego unilateral completo, ovotestis de un lado y ovario del otro; menos frecuentemente se observa un ovotestis de un lado y un testículo del otro; unilateral incompleto, cuando sólo existe ovotestis; y alterno cuando existe de un lado un ovario y un testículo del otro<sup>2-3</sup>. Según anatomía patológica, todos los casos de la serie presentada correspondieron a ovotestis bilaterales. Anatómicamente, algunos autores reportan que la mayoría de los pacientes se presentan con genitales externos masculinos o femeninos casi normales, con algún rasgo de intersexualidad: hipospadias, criptorquidia, micropene, o hipertrofia de clítoris son los principales motivo de consulta<sup>3</sup>. Sin embargo, esto no coincide con la experiencia en nuestro servicio, donde la mayoría de los pacientes son llevados por presentar genitales ambiguos, lo que se confirma al examen físico de ingreso. La presencia de órganos genitales internos femeninos depende de los niveles locales de andrógenos, estrógenos y hormona anti-Mülleriana (HAM). La coexistencia de estructuras Mullerianas y de Wolf se ha explicado por la acción inadecuada de la HAM, así como también por la síntesis insuficiente de testosterona por las células de Leydig<sup>12</sup>. Todos los pacientes de nuestra investigación tienen útero pequeño. Esto es de gran importancia, no sólo para asignar el sexo definitivo al individuo con ambigüedad genital, sino también debido a que estos pacientes pueden embarazarse<sup>13</sup>. En estos casos la ecografía pélvica o la genitografía pudieran resaltar la presencia o no de útero y trompas uterinas. La endoscopia, sin embargo, es el método auxiliar que con precisión y poco tiempo nos ayuda a definir mejor el diagnóstico<sup>1</sup>. Todos los individuos fueron estudiados ecográfica y laparoscópicamente. Aunque es más fácil orientar al paciente con HV hacia el sexo femenino, la asignación del "género definitivo" depende de factores como el grado de virilización de los genitales, presencia o no de trompas y útero, y de la capacidad del tejido testicular de producir testosterona luego de estimularlo con gonadotropina coriónica<sup>2</sup>. En nuestro servicio, se le asigna prioridad al estudio y diagnóstico psicológico y a la conducta del paciente para afrontar su vida futura. Por otra parte, son los representantes legales del paciente quienes deciden el sexo social definitivo a asignar, posterior a un estudio multidisciplinario en el que se le ofrecen al entorno familiar los beneficios potenciales de uno u otro sexo social. Cuando el paciente con HV es orientado terapéuticamente hacia el sexo femenino, debe hacerse remoción quirúrgica de todo el tejido testicular; cuando se orienta hacia el lado masculino, el

tejido ovárico debe ser removido y la hipospadias debe ser reparada<sup>2</sup>.

En la serie presentada, se realizó remoción quirúrgica del tejido testicular en un paciente, dos gonadectomías bilaterales (debido a que los tejidos testicular y ováricos se encontraban imbricados). Está pendiente la remoción quirúrgica gonadal en uno de los pacientes.

En el pasado se practicó la clitoridectomía; actualmente, si la orientación es hacia el sexo femenino debe realizarse la clitoroplastia antes de los 18 meses de edad, conservando el pedículo neurovascular del cuerpo del tubérculo genital, para no comprometer la sexualidad y sensibilidad futuras. Además debe planificarse la vulvovaginoplastia en edad puberal, ya que la elasticidad y mejor anatomía de los tejidos facilita la técnica operatoria a utilizar<sup>1</sup>. Finalmente, debe insistirse en que el HV es una condición que aunque rara, es de gran importancia, ya que puede influir de manera decisiva en la psiquis del individuo y de su entorno. Debe considerarse una emergencia relativa, dando prioridad a su solución al diagnosticarlo. Su manejo debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario integrado por ginecólogo infantil, endocrinólogo, urólogo, psiquiatra, genetista y trabajador social.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sánchez de la Cruz B. Ambigüedad Sexual. En Sánchez de la Cruz B, editora. Ginecología Infanto Juvenil. Caracas, Editorial Ateproca. 1997; 109-112.
2. Ahmed HA, Hussain AA. True hermaphroditism. Ann Saudi Med 2000;20:40-46.
3. De la Vega Jiménez F, Gracia Bouthelier R. Hermafroditismo verdadero. En: Dieguez González C, Yturriaga Matarranz R, editores. Actualizaciones en endocrinología. Gónadas, Madrid, Mc Graw Hill Interamericana de España. 2001; 105-114.
4. Talerma A, Verp MS. True hermaphroditism. Considerations in the management of patients presenting in early and adult life. P&S Med Review 1996; 3: 78-90.
5. Hermafrodito. Mitología griega. Disponible en url: [http://www.rincondelvago.com/cosascuriosas/mitolo\\_grieg/hermafrodito.html](http://www.rincondelvago.com/cosascuriosas/mitolo_grieg/hermafrodito.html)2. Consultado el 12-01-2005.
6. Allen TA. Disorders of sexual differentiation. Urology 1976; 7 (Suppl 4): 1-32.
7. Jaubert F, Nihoul-Fekete C, Lortat-Jacob S, Josso N, Fellous M. Hermaphroditism pathology. Ann Pathol. 2004;24:499-509.
8. Schober JM. Feminizing genitoplasty: a synopsis of issues relating to genital surgery in intersex individuals. J Pediatr Endocrinol Metab. 2004;17:697-703.
9. Osorio Acosta VA, Alonso Dominguez FJ. True her-



- maphroditism. Arch Esp Urol 2004;57:856-860.
10. Coran AG, Polley TZ Jr. Surgical management of ambiguous genitalia in the infant and the child. J Pediatr Surg 1991; 26: 812-820.
  11. Taha SA, Magbool GM. The pattern of intersex disorders and gender assignment in the eastern province of Saudi Arabia. Saudi Med J 1995; 16: 17-22.
  12. Williams C, Hughes IA. Unusual dual genital duct remnants in true hermaphroditism. J Med Genet 1988; 25: 206-208.
  13. Starceski PJ, Sieber WK, Lee PA. Fertility in true hermaphroditism. Adolesc Pediatr Gynecol 1988; 1: 55-56.

# Instrucciones a los autores

La revista venezolana de endocrinología y metabolismo publica editoriales, revisiones, artículos originales, casos clínicos, comunicaciones breves, cartas dirigidas al editor e instantáneas. El original, 2 fotocopias del manuscrito y un disquete (de 3,5-Microsoft Word) con el texto completo se remitirán al Editor-Director. Se acompañará de una carta de presentación en la que conste la aceptación de su envío por parte de todos los autores, la de no haber sido publicado anteriormente ni haber sido enviado simultáneamente a otra revista. El editor se reserva el derecho de hacer revisiones tendientes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

## Normas Editoriales:

El manuscrito será escrito a 1,5 espacio, con letra times y tamaño 12. La primera página contendrá el título del artículo, conciso e informativo; nombre y apellido de cada autor y su afiliación institucional; la dirección postal, teléfono, fax, e-mail del autor a quien se le debe dirigir la correspondencia y el título abreviado que no pase de 40 caracteres.

El resumen en español y en inglés con un máximo de 200 palabras; el artículo original y el caso clínico con subtítulos: objetivos, métodos, resultados y conclusiones. Incluir palabras clave: de 3 a 10 palabras o frases cortas.

A continuación las secciones del texto: los trabajos de revisión bibliográfica tendrán títulos y subtítulos acordes con el contenido, conclusiones y referencias bibliográficas. Las secciones para la presentación de un caso clínico tendrán: introducción, caso clínico, discusión y referencias bibliográficas. El artículo original tendrá: introducción, método, resultados, discusión, referencias, agradecimientos, tablas y figuras.

Las Referencias bibliográficas, pertinentes y actualizadas serán citadas con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. Artículos: apellidos e iniciales de todos los autores. ejm. Herrero R, Brinton L, Hartge P, Reeves W, Brenes M, Urcuyo R. Determinants of the geographic variation of invasive cervical cancer in Costa Rica. Bull Pan Am Health Organ 1993; 27:15-21. Trabajos presentados en conferencias, etc. Ejm. Koeberle F.

Pathologic anatomy of entero-megaly in Chagas' disease. Proceedings of the 2nd biennial meeting of the Bockus Alumni International Society of Gastroenterology, Rio de Janeiro. 1962;92-103. Libros y otras monografías: de autores individuales: ejm.: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of immune response. 5<sup>th</sup> ed. New York: Harper and Row; 1974: 215-217. Un capítulo: ejm.: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders; 1974:457-472. Sitios en Internet: Pritzker Tj. An early fragment from Central Nepal [Internet site]. Disponible en: <http://www.ingress.com/~astarnart/pritzker/pritzker.htm> Accesado 08/06/1995.

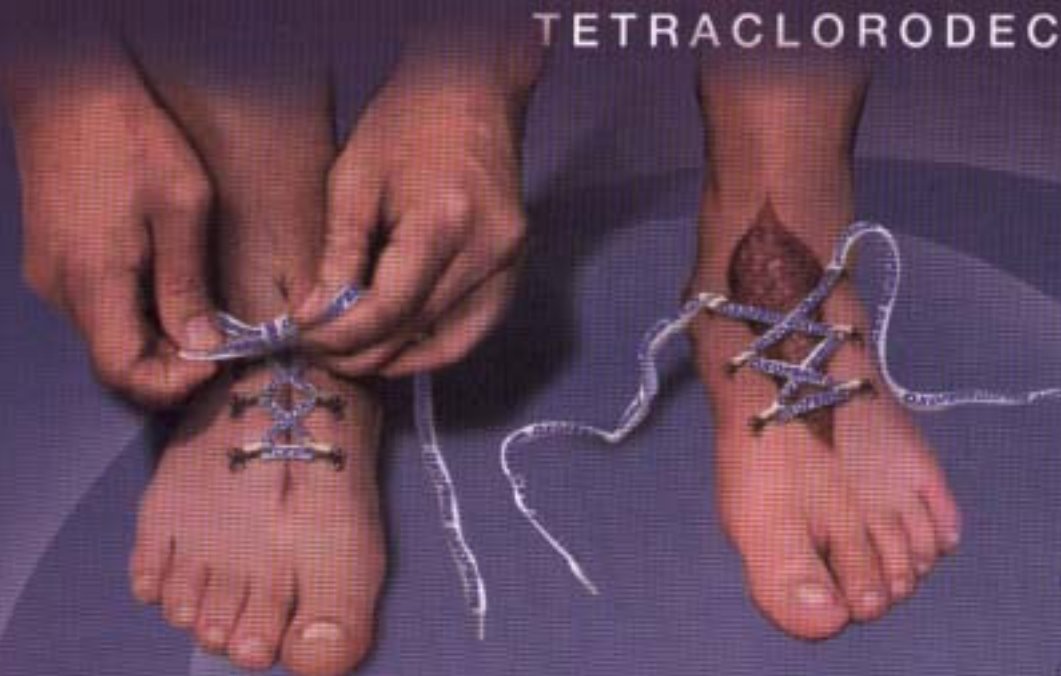
Las tablas deben presentarse, a doble espacio, en hoja aparte, numerada consecutivamente con números romanos, asignándole un título breve y claro. El encabezamiento de cada columna debe incluir la unidad de medida y ser lo más breve posible; debe indicarse claramente la base de las medidas relativas (porcentajes, tasas, índices) cuando estas se utilizan. La significancia estadística se denotará con los siguientes símbolos: \*, \*\*, †, ‡. Las llamadas a notas al pie de la tabla se harán mediante letras colocadas como exponentes ("voladitos"), en orden alfabético; no se utilizarán con este propósito cifras, asteriscos ni ningún otro símbolo. Se recomienda el autoformato: Word, Básico 1. Figuras: gráficos, diagramas, dibujos lineales, mapas, fotografías (blanco y negro, papel satinado, nítidas y de alto contraste), deberán ser identificadas en el reverso. No se pondrán notas a pie de figura, pero se identificará la fuente si se ha tomado de otra publicación. Los títulos de todas las figuras se anotarán en orden numérico en una hoja de papel independiente. El límite máximo de tablas más figuras no debe exceder de seis. Las abreviaturas deben definirse la primera vez que aparezca en el texto, seguido de la sigla o abreviatura entre paréntesis. Se expresarán en español excepto cuando correspondan a denominación internacional. Las unidades de medida serán las unidades del Sistema Internacional (SI).





# oxoferin®

SOLUCIÓN  
TETRACLORODECAÓXIDO



## El oxígeno terapéutico

Hay heridas que se curan con el tiempo...

Y hay heridas que necesitan de **oxoferin®** a tiempo...

- Incrementa la oferta de O<sub>2</sub>
- Estimula la fagocitosis
- Genera actividad antibacteriana
- Promueve la cicatrización

OxOferin®

LABORATORIOS VARGAS, S.A.

Es Tetraclorodecaóxido, Solución para el tratamiento local de heridas problema.

**Composición:** Complejo de Cloro (IV)-óxido-oxígeno (4:1)-hidrato 1.037 mg, Glicerol al 85% 2.000 mg y agua destilada c.s.p. 100ml. **Propiedades:** Solución acuosa que contiene un complejo de oxígeno activable, el cual es liberado por medio de biocatalizadores presentes en los tejidos. Esto conduce a un incremento en la presión parcial de oxígeno en el área circundante a la herida y a un aumento de la fagocitosis, generando además actividad antibacteriana y facilitando el proceso de la cicatrización. **Indicaciones:** Tratamiento de apoyo a la cicatrización de heridas crónicas, resistentes a la terapia convencional. **Modo de Uso:** Se debe aplicar 2 veces al día en la herida, mediante compresa empapada en la solución, en proporción al tamaño de la herida. Por lo general, 1 a 10 ml serán suficientes por aplicación, aunque en lesiones mayores, se podrá sobrepasar esta dosis. El tiempo de tratamiento no deberá exceder a las 6 semanas, aún cuando en casos excepcionales puede ser necesario un tratamiento más prolongado. **Contraindicaciones:** No existen contraindicaciones para el uso del OXOferin®. **Reacciones Adversas:** En el área seleccionada puede aparecer, al inicio del tratamiento, enrojecimiento de la piel y sensación de prurito o ardor; en casos aislados, sensación de dolor leve. **Precauciones:** No se deberá aplicar conjuntamente con otros agentes terapéuticos locales, pues puede afectarse la efectividad del primero. El envase debe ser cerrado cuidadosamente, una vez abierto, y debe ser almacenado protegido de la luz, a fin de preservar su efectividad. Cuando se trate de lesiones infectadas, deberá instaurarse además, la antibióticoterapia adecuada. **Sobredosificación:** En casos de sobredosificación, puede llegar a aparecer una secreción verdosa en la herida, que desaparecerá al reducir la cantidad de OXOferin® aplicada. **Interacciones Medicamentosas:** El OXOferin® no se debe aplicar con otros agentes terapéuticos locales. **Presentación:** Envase de 100 ml. E.F. 25.638. Mantener el medicamento fuera del alcance de los niños.

### REFERENCIAS:

1. Joachim H, Heinz H, Kurt-Wilhelm S.. Rationale for and results from a randomized double-blind trial of tetrachlorodecaoxide anion complex in wound healing. *The Lancet* 1986; 12: 825-828.
2. Youngman RJ, Wagner G, Köhne FW, Elstner EF. Biochemical oxygen activation as the basis for the physiological action of tetrachlorodecaoxide. *Zentralblatt Naturforschung* 1985; 40: 409-414.
3. Ullman U, Köhne FW. In vitro investigations on the antibacterial action and the influence on the phagocytic chemiluminescence of the tetrachlorodecaoxide, a new non-metallic oxygen complex. *Infection* 1984; 6: 225-229.

LABORATORIOS VARGAS, S.A. Telfs: Master (0212) 409.06.11 541.06.77 / 541.08.33

e-mail: mercadeo.ventas@lvargas.com Material revisado y aprobado por el Director Médico y el Farmacéutico Patrocinante.

Para mayor información favor comunicarse con la Dirección Médica de Laboratorios Vargas, S.A. [www.Laboratoriosvargas.com](http://www.Laboratoriosvargas.com)

OxOferin® es fabricado por DIMETHAID HEALTH CARE LTD, Alemania. Importado por Representaciones Vargas, C.A. y distribuido por Laboratorios Vargas, S.A.





**NUEVA  
PRESENTACIÓN**

Sólo el **Médico** puede tratar  
**Exitosamente**  
el sobrepeso y la obesidad



**Ahora** con **30 cápsulas**

**Vintix**®

**SIBUTRAMINA**

**Triple efecto reductor,  
con una toma diaria**



**Indicación:** Terapia adyuvante para el tratamiento a largo plazo de la obesidad. **Dosificación:** 1 Cápsula al día. **Advertencias:** No se debe iniciar el tratamiento cuando se sospeche un episodio de infarto de miocardio, enfermedad hepática de leve a moderada. Pacientes con graves trastornos renales o insuficiencia significativa de la presión arterial. **Precauciones:** Pacientes con hipertensión arterial adecuadamente controlada, hipertensión leve o hepática de leve a moderada. Pacientes con graves trastornos renales o insuficiencia significativa de la presión arterial. Pacientes con tratamiento con inhibidores de la MAO. Pacientes con antecedentes de arritmias cardíacas, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias supraventriculares, hipertensión no controlada, síndrome de hipertensión pulmonar, epilepsia. Casos orgánicos de obesidad. Niños y adolescentes menores de 18 años. Mujeres de 65 años. **Reacciones Adversas:** **Cardiovasculares:** hipertensión arterial, taquicardia, variaciones de la presión arterial. **Sistema Nervioso Central:** sequedad bucal, insomnio, mareos, cefalea. **Gastrointestinal:** pérdida del apetito, estreñimiento, trastornos rectales (agotamiento de las reservas). **Respiratorias:** rinitis. **Otros:** náuseas, indigestión, prurito, eritema, púrpura trombocitopénica. **Interacciones:** Con fármacos que afectan la actividad de la enzima CYP2A6: haloperidol, eritromicina, pimiperidina, rilopiridina, nefopina, murtidolol, ipratropio, fenoterol y desmetasona (inductores de la enzima); acetaminofén, el mifepristón de la piotropina, inhibidores de la MAO, inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina y agentes antiagregadores. Algunos opiáceos como dextrometorfano, noperidina, pentazona, levamisil, litio, triptanos. Descongestivos nasales y antiagregantes que contienen efedrina, pseudoefedrina o fenproporex.

Material revisado por la Regencia Farmacéutica y la Dirección Médica.  
Para mayor información comunicarse a Laboratorios Roemmers,  
2da. Av. de Campo Alegre, Torre Credival, Mezzanina, Caracas.  
Tel.: (0212) 263-15-15, 700-76-93

  
**Roemmers**  
CONCIENCIA POR LA VIDA

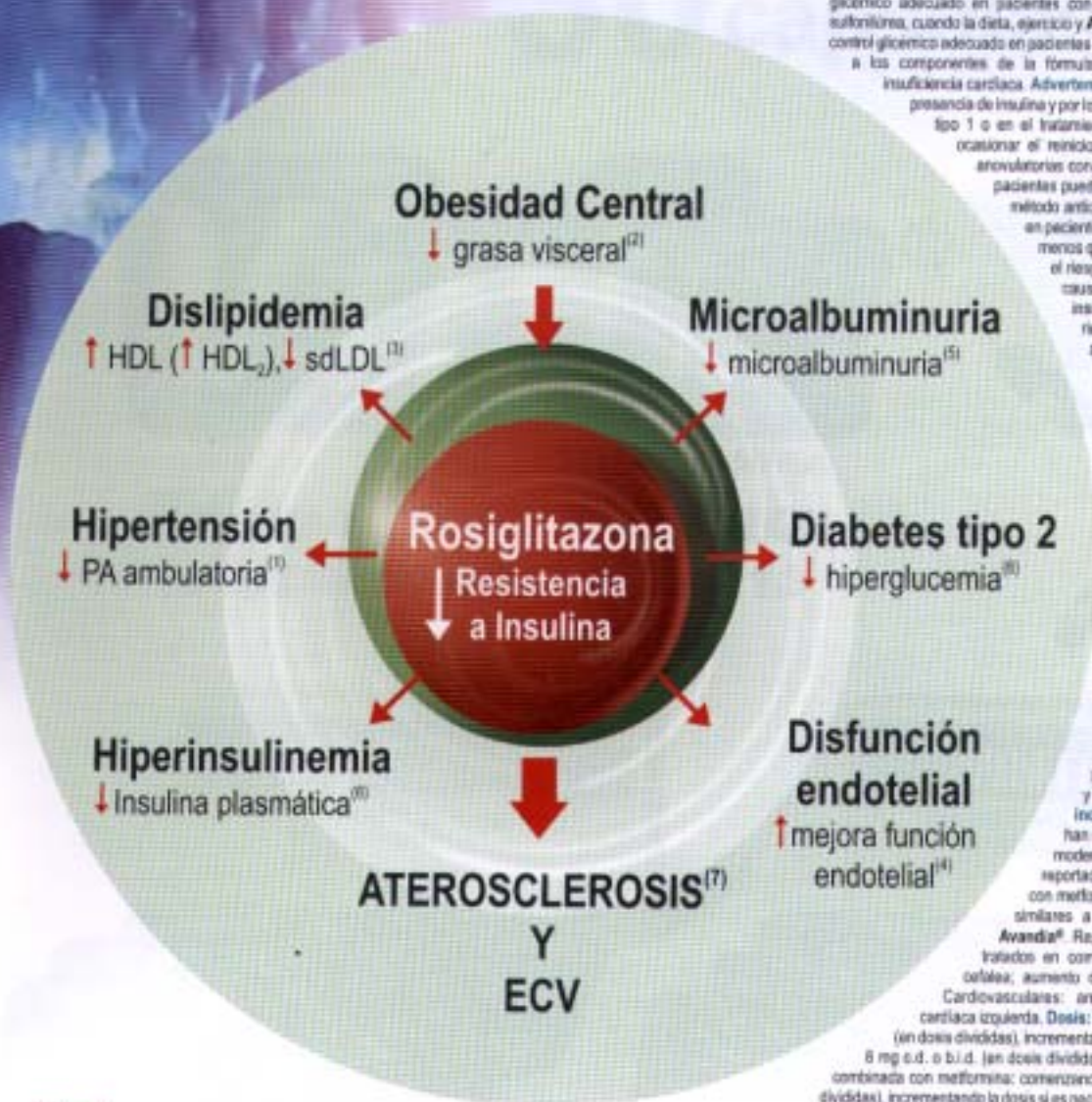


# Avandia®

rosiglitazona

El primero en su clase

**Avandia®** ingrediente activo: Meleco de rosiglitazona. Indicaciones: Como monoterapia, está indicado con dieta y ejercicio para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En combinación con metformina, cuando la dieta, ejercicio y **Avandia®** o cuando la dieta, ejercicio y metformina, no dan por resultado un control glucémico adecuado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En combinación con sulfonilúrea, cuando la dieta, ejercicio y **Avandia®** o dieta, ejercicio y sulfonilúrea no dan un control glucémico adecuado en pacientes con diabetes tipo 2. **Contraindicaciones:** Alergia a los componentes de la fórmula. Pacientes con enfermedad hepática actual, insuficiencia cardíaca. **Advertencias y precauciones:** **Avandia®** es activo sólo en presencia de insulina y por lo tanto no debe utilizarse en pacientes con diabetes tipo 1 o en el tratamiento de diabetes diabética. **Avandia®** puede ocasionar el retardo de la ovulación en mujeres premenopáusicas anovulatorias con resistencia a la insulina, en consecuencia, estas pacientes pueden estar en riesgo de embarazo si no utilizan un método anticonceptivo adecuado. **Avandia®** no está indicado en pacientes con estado cardíaco Clase III y IV de la NYHA, a menos que se considere que el beneficio esperado supere el riesgo potencial. Ya que las tiazolidinedionas pueden causar retención de fluido, lo que podría exacerbar la insuficiencia cardíaca congestiva, los pacientes a riesgo de insuficiencia cardíaca (particularmente aquellos con insulina) deben ser monitoreados para signos y síntomas de insuficiencia cardíaca. Se han reportado casos de retención hídrica relacionados con expansión de volumen, ocasionando edema. Realizar control periódico de pruebas de funcionamiento hepático (transaminasas), parámetros hematológicos (hematocrito, hematócrito), lipídico y evaluación ecocardiográfica una vez al mes en los primeros meses del tratamiento. En pacientes ancianos, casos de antecedentes de enfermedad hepática previa. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni en periodo de lactancia. **Avandia®** no afecta la habilidad para manejar u operar maquinarias. **Interacción con otros productos:** in vitro, los estudios sugieren que la rosiglitazona a concentraciones clínicamente relevantes, no inhibe ninguna de las enzimas P450 importantes, siendo predominantemente metabolizada por el CYP2C8 y en menor extensión por el CYP2C9. Efectos indeseables: Anemia, edema e hipercolesterolemia han sido reportados como eventos adversos de leve a moderados en severidad. Los tipos de efectos adversos reportados cuando **Avandia®** fue usado en combinación con metformina o en combinación con sulfonilúrea, fueron similares a los reportados durante la monoterapia con **Avandia®**. Reportes de anemia fueron mayores en pacientes tratados en combinación con sulfonilúrea. **Generales:** edema; fatiga; aumento de peso; aumento del apetito; tash; migrajas. **Cardiovasculares:** arritmia ventricular asintomática; insuficiencia cardíaca izquierda. **Dosis:** Monoterapia: comenzando con 4 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), incrementando la dosis si es necesario, hasta un máximo de 8 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), después de 12 semanas de terapia. Terapia combinada con metformina: comenzando con una dosis de 4 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), incrementando la dosis si es necesario, hasta un máximo de 8 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), después de 12 semanas. Combinación de la terapia con sulfonilúrea: comenzando la dosis con 4 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), incrementando la dosis hasta un máximo de 8 mg o.d. o b.i.d. (en dosis divididas), después de 12 semanas, si es necesario. **Administración:** Puede tomarse con o sin comida. Ancianos: no se requiere ajuste de la dosis. Pacientes con insuficiencia renal: ningún ajuste de la dosis en monoterapia. Está contraindicado en la terapia combinada con metformina. Pacientes con insuficiencia hepática: No se debe iniciar la terapia si el paciente muestra evidencia clínica de enfermedad activa del hígado o incremento de los niveles séricos de las transaminasas, (ALT > 2.5 veces el límite superior normal), al comienzo de la terapia. Pacientes pediátricos: No se recomienda, ya que no existen datos sobre el uso de **Avandia®** en pacientes menores de 18 años de edad. **Sobredosis:** Existen datos limitados. En el evento de una sobredosis, un apropiado tratamiento debe iniciarse, dictado por el status clínico del paciente. **PI 3.4 (resumen) Presentación:** **Avandia®** tab 4 mg, x 14 tab E.F. 31.446, **Avandia®** tab 8 mg x 14 tab E.F. 31.448.



**Referencias:**

- (1) St. Sutor, Rendell, et al. A Comparison of the Effects of Rosiglitazone and Glyburide on Cardiovascular Function and Glycemic Control in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*, vol 25, num 15, pp 2058-2064, Nov 2002.
- (2) Differential effects of rosiglitazone and metformin on adipose tissue distribution and glucose uptake in type 2 diabetic subjects. Virtanen KA, Hallsten R, et al. *Diabetes*, 2003 Feb;52(2):283-90.
- (3) Freni, Rubro, Naranjo et al. Effects of Rosiglitazone Alone and in Combination With Atorvastatin on the Metabolic Abnormalities in Type 2 Diabetes Mellitus. *Am J Cardiol*, vol 90, pp 947-952, Nov 2002.
- (4) Virsik, Kivimäki et al. Rosiglitazone treatment increases nitric oxide production in human peripheral skin. A controlled clinical trial in patients with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and its Complications*, 17, pp 275 - 285, 2003.
- (5) Sakata, Waki et al. Rosiglitazone reduces urinary albumin excretion in type 2 diabetes. *J Hum Hypertens*, 17, pp 7-12, 2003.
- (6) Lefkowitz, Dole et al. Rosiglitazone Monotherapy Is Effective in Patients with Type 2 Diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*, vol 90, num 1, pp 286-288, 2001.
- (7) Effect of Rosiglitazone on Carotid Intima-Media Thickness Progression in Coronary Artery Disease Patients Without Diabetes Mellitus. Jaggi S, Sirta, Zolner-Tapavcova, et al. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2004;24:1-5.



Para mayor información comuníquese con la Dirección Médica de GlaxoSmithKline Venezuela C.A.  
Teléfono: (0212) 945.21.22. Material revisado y aprobado por la Dirección Médica  
y el Farmacéutico patrocinante de GlaxoSmithKline Venezuela C.A.

