

# Terapia hormonal de reemplazo y niveles plasmáticos de homocisteína y proteína C reactiva

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil, Marielys Torres-Montilla, Lic. Nadia Reyna-Villasmil, Lic. Jorly Mejía-Montilla

Servicio de Obstetricia y Ginecología - Maternidad "Dr. Nerio Belloso". Hospital Central "Dr. Urquinaona". Maracaibo, Estado Zulia

## RESUMEN

**Objetivo:** Investigar el efecto de los estrógenos comparado a la terapia de reemplazo de estrógenos-progestina sobre los niveles de homocisteína plasmática y proteína C reactiva a los 6 meses en posmenopáusicas sanas.

**Método:** Se incluyeron cincuenta y seis posmenopáusicas atendidas en forma ambulatoria. Los esquemas hormonales fueron: Grupo A: 0,625 mg/día de estrógenos conjugados naturales, y Grupo B: 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de norestisterona. Se midieron las concentraciones séricas de colesterol total, lipoproteína de baja y alta densidad, triglicéridos, homocisteína plasmática y proteína C reactiva.

**Ambiente:** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo.

**Resultados:** De las 56 mujeres, 26 recibieron estrógenos conjugados naturales y las restantes 30 recibieron estradiol - acetato de noretisterona. Los estrógenos solos aumentaron de forma significativa las concentraciones de proteína C reactiva ( $p < 0,05$ ), pero el esquema combinado no produjo efectos significativos sobre dicha proteína. Sin embargo, ambos esquemas disminuyeron significativamente los niveles de homocisteína plasmática ( $p < 0,05$ ). Después de seis meses de tratamiento, las concentraciones promedio de homocisteína disminuyeron en 21,8 % en el grupo A y 29,2 % en el grupo B.

**Conclusiones:** La reducción en los niveles plasmáticos de homocisteína con ambos esquemas puede contribuir al beneficio cardiovascular del uso de la terapia hormonal de reemplazo y el aumento de la proteína C reactiva inducido por los estrógenos puede ser parcialmente contrarrestado por la adición de progesterona a los esquemas de tratamiento.

**Palabras clave:** Homocisteína. Proteína C reactiva. Terapia hormonal de reemplazo.

## SUMMARY

**Objective:** To investigate effect of estrogens compared with hormone replacement therapy with estrogen progestin over plasma homocysteine and C-reactive protein levels at 6 months in healthy menopausal women.

**Methods:** Fifty-six postmenopausal women were included. Patients were treated: Group A: 0,625 mg/day of natural conjugated estrogens, and Group B: 2 mg of estradiol and 1 mg of norestisterone acetate. Concentrations of total serum cholesterol, low-density lipoprotein, high-density lipoprotein, tryglicerides, plasma homocysteine and C reactive protein were measured.

**Setting:** Hospital Central "Dr. Urquinaona", Maracaibo.

**Results:** Of 56 women, 26 received natural conjugated estrogens and the rest 30 received estradiol norestisterone acetate. Estrogens alone increased significantly concentrations of C-reactive protein ( $p < 0.05$ ), but combined treatment does not produce significant changes of it. However, both treatments reduced significantly plasma homocysteine levels ( $p < 0.05$ ). After 6 months of treatment, mean concentrations of homocysteine decreased in 21.8 % in group A and 29.2 % in group B.

**Conclusions:** The reduction of plasma homocysteine levels with both treatments may contribute to cardiovascular benefit of the use of hormonal replacement treatment and increased of C-reactive protein induced by estrogens could be partially prevented by addition of progesterone to treatment.

**Key words:** Homocysteine, C-reactive protein. Hormone replacement therapy.

## INTRODUCCIÓN

La terapia hormonal de reemplazo (THR) puede reducir el riesgo cardiovascular basado en estudios

Recibido: 20-11-02

Aceptado para publicación: 04-06-03

retrospectivos de casos y controles y estudios prospectivos de cohorte (1). Sin embargo, los datos acumulados de estudios clínicos a corto plazo no apoyan el hecho de que la THR evite los problemas cardiovasculares (2,3). Más recientemente, se publicó el primer estudio doble-ciego, al azar y controlado, con placebo, con THR continua, combinada, para la prevención de la enfermedad cardíaca coronaria (estudio HERS) (4). En ese estudio, la THR aumentó el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares en el primer año, pero lo disminuyó en los años subsiguientes. En forma general, no se observó reducción en el riesgo durante los 4,1 años de seguimiento. No está claro cuál es el mecanismo para el incremento del riesgo cardiovascular con el uso de THR combinado durante el primer año, pero se especula que los efectos pro-inflamatorios y pro-trombóticos de la THR son los responsables.

La proteína C reactiva (PCR) es un marcador de inflamación y un fuerte predictor para la aparición de eventos cardiovasculares en mujeres y hombres sanos (5-7). Se ha observado un nivel más elevado de PCR en mujeres comparado con hombres, sugiriendo la influencia del género y los esteroides sexuales sobre los niveles de PCR (7). En el estudio de intervención estrógeno/progestina en posmenopáusicas (PEPI, en inglés), el uso de THR, al compararlo con el placebo, estuvo asociado con un aumento de los niveles de PCR en posmenopáusicas (8). Debido a que el alto nivel de PCR es un factor de riesgo para futuros eventos cardiovasculares (7,9,10), el aumento de la PCR asociado al uso de la THR puede reflejar efectos pro-inflamatorios y aumentar la vulnerabilidad de la placa aterogénica.

Se ha reportado que un aumento de los niveles de homocisteína plasmática es un factor de riesgo independiente para aterosclerosis, trombosis y enfermedad arterial oclusiva (11-13). Se ha demostrado que las hormonas sexuales afectan las concentraciones de homocisteína plasmática. Los hombres tienen niveles de homocisteína superiores comparados con mujeres de la misma edad (14), y las posmenopáusicas tienen una mayor concentración comparado con las premenopáusicas (14-16). Debido a que la homocisteína puede causar daño endotelial y aterosclerosis, estas observaciones explican, en parte, el incremento en la enfermedad cardíaca coronaria en las mujeres después de la menopausia. Los efectos favorables de la THR sobre el corazón, en parte, pueden ser explicados por la reducción en los niveles de homocisteína.

El objetivo de este estudio fue investigar los efectos de los estrógenos comparado con la terapia de reemplazo de estrógenos-progestina sobre los niveles de homocisteína plasmática y PCR en posmenopáusicas sanas a los 6 meses.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se incluyeron cincuenta y seis posmenopáusicas atendidas en forma ambulatoria en la consulta de menopausia del Hospital Central "Dr. Urquinaona". Todas las participantes tenían entre 40 y 60 años de edad, fumaban menos de 5 cigarrillos por día y eran normotensas (menos de 140/90 mmHg). Ninguna de las mujeres había usado previamente THR y tomaban suplementos vitamínicos al momento del inicio del estudio y durante el mismo. Las pacientes con historia previa o síntomas asociados de enfermedad cardíaca, cerebrovascular, tromboembólica, hepática o renal fueron excluidas. La menopausia natural se consideró si las menstruaciones habían cesado por lo menos 6 meses antes. Las mujeres con menopausia quirúrgica fueron sometidas a histerectomía total más ooforosalingectomía bilateral por lo menos 3 meses antes de ser incluidas en el estudio para evitar un aumento de la PCR inducido por la cirugía. El estado posmenopáusico se confirmó por niveles de hormona folículo estimulante (FSH) sérica mayor de 35 IU/L estradiol menor de 30 pg/mL. Se realizó electrocardiograma a todas las participantes, y las que tuvieron electrocardiograma anormal fueron excluidas.

Las posmenopáusicas fueron tratadas: Grupo A: 0,625 mg/día de estrógenos conjugados naturales (ECN), y Grupo B: 2 mg estradiol y 1 mg acetato de norestisterona (E-AN). Las muestras de sangre se tomaron en la mañana después de por lo menos 12 horas de ayuno al momento del inicio del estudio y a los 6 meses de tratamiento. Las concentraciones de colesterol sérico total, lipoproteína de baja densidad (LDL), lipoproteína de alta densidad (HDL) y triglicéridos se midieron con pruebas enzimáticas colorimétricas. Se utilizó un inmunoensayo enzimático para medir los niveles de homocisteína y PCR séricas. Los coeficientes de variación intra e inter-ensayos fueron menores del 5 %.

Los datos se reportan como promedio  $\pm$  desviación estándar. El análisis estadístico para las diferencias entre los grupos se realizó usando la prueba t para datos independientes. La prueba t de Student, para datos pareados, se usó para la comparación dentro de los grupos de los parámetros

## TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO

al inicio del estudio y a los 6 meses. El porcentaje de cambio (en comparación al inicio) en las concentraciones (Conc) del parámetro se calculó como:  $[(\text{Conc}_{6\text{meses}} - \text{Conc}_{\text{inicial}}) / \text{Conc}_{\text{inicial}}] \times 100 \%$ . El coeficiente de correlación de Pearson se usó para determinar las asociaciones entre los parámetros. La significancia estadística se definió como  $p < 0,05$ .

### RESULTADOS

De las 56 mujeres, 26 recibieron ECN y las 30 restantes recibieron E-AN. Las características iniciales de ambos grupos se muestran en el Cuadro 1. Las características clínicas, parámetros lipídicos, niveles de homocisteína y PCR para ambos grupos fueron similares al inicio del tratamiento.

Cuadro 1

Características clínicas. Parámetros lipídicos. Niveles de homocisteína y proteína C reactiva de las posmenopáusicas al inicio del estudio

	ECN Grupo A	E-AN Grupo B
Pacientes posmenopáusicas	26	30
Edad (años)	$47,0 \pm 4,5$	$48,9 \pm 5,4$
Edad a la posmenopausia, (años)	$44,6 \pm 3,9$	$46,0 \pm 3,6$
Duración de la menopausia (meses)	$27,6 \pm 38,5$	$36,6 \pm 41,5$
FSH, IU/L	$80,9 \pm 42,0$	$66,5 \pm 29,9$
Estradiol, pg/mL	$21,3 \pm 3,3$	$21,3 \pm 3,3$
Colesterol total, mg/dL	$222,49 \pm 47,81$	$221,72 \pm 45,12$
LDL, mg/dL	$131,88 \pm 39,33$	$135,35 \pm 38,56$
HDL, mg/dL	$59,77 \pm 11,18$	$53,21 \pm 8,48$
Triglicéridos, mg/dL	$138,99 \pm 66,39$	$124,83 \pm 54,01$
Relación colesterol total/ HDL	$4,1 \pm 0,6$	$3,8 \pm 1,0$
Homocisteína, $\mu\text{mol/L}$	$10,7 \pm 4,9$	$12,0 \pm 5,8$
PCR, mg/dL	$0,66 \pm 0,48$	$0,77 \pm 0,64$

Los estrógenos solos aumentaron de forma significativa las concentraciones de PCR ( $p < 0,05$ ), pero el esquema combinado no produjo efectos significativos (Cuadro 2). Sin embargo, ambos esquemas disminuyeron significativamente los niveles de homocisteína plasmática ( $p = 0,034$  para el grupo ECN,  $p = 0,007$  para el grupo E-AN) (Cuadro 3). Después de seis meses de tratamiento, las concentraciones promedio de homocisteína disminuyeron en 21,8 % en el grupo de estrógenos

Cuadro 2

Concentraciones séricas de PCR antes y después de la terapia hormonal de reemplazo

	ECN Grupo A	E-AN Grupo B
Antes de la THR, mg/dL	$0,66 \pm 0,48$	$0,77 \pm 0,64^*$
Después de la THR, mg/dL	$0,83 \pm 0,39$	$0,87 \pm 0,46$

\* $p < 0,05$

Cuadro 3

Concentraciones plasmáticas de homocisteína antes y después de la terapia hormonal de reemplazo

	ECN Grupo A	E-AN Grupo B
Antes de la THR, $\mu\text{mol/L}$	$10,7 \pm 4,9$	$12,0 \pm 5,8^*$
Después de la THR, $\mu\text{mol/L}$	$8,42 \pm 2,9$	$8,9 \pm 3,9^*$

\*  $p < 0,05$

solos y 29,2 % en el grupo del esquema combinado. Si los niveles de homocisteína basal los subdividimos en tres grupos, las pacientes con los niveles de homocisteína más bajo ( $< 8,2 \mu\text{mol/L}$ ) tuvieron un incremento no significativo de la homocisteína plasmática ( $7,0$  vs.  $7,4 \mu\text{mol/L}$  después de la THR,  $p > 0,05$ ). En el segundo grupo ( $8,2 - 11,6 \mu\text{mol/L}$ ) se observó una disminución insignificante en los niveles de homocisteína ( $9,7$  vs.  $8,9 \mu\text{mol/L}$  después de la THR,  $p > 0,05$ ). Sin embargo, las pacientes en el tercer grupo ( $p > 11,6 \mu\text{mol/L}$ ) presentaron la mayor disminución en los niveles promedio de homocisteína ( $18,1$  vs.  $10,7 \mu\text{mol/L}$  después de la THR,  $p < 0,001$ ). El porcentaje de cambio de la homocisteína con la THR se correlacionó con los niveles de homocisteína iniciales tanto en el grupo ECN ( $r = -0,639$ ,  $p = 0,008$ ) y el grupo E-AN ( $r = -0,537$ ,  $p = 0,02$ ), lo cual refleja que se encuentra una mayor reducción en las pacientes como mayores niveles de homocisteína al inicio del estudio.

Las concentraciones del colesterol total y LDL no fueron afectadas en ninguno de los grupos a los 6 meses ( $p > 0,05$ ). Los estrógenos aumentaron significativamente los niveles de HDL  $53,21 \pm 8,48$  vs.  $63,624 \pm 12,72$  mg/dL después de la terapia,  $p = 0,004$ , sin embargo, este efecto fue bloqueado por

la adición de progesterona y el esquema combinado no modificó significativamente las concentraciones de HDL ( $59,77 \pm 11,18$  vs.  $54,76 \pm 11,95$  mg/dL,  $p > 0,05$ ). Ambos esquemas aumentaron los niveles de triglicéridos; sin embargo, sólo el esquema combinado produjo significancia estadística (grupo ECN  $124,83 \pm 54,01$  vs.  $149,62 \pm 82,33$  mg/dL,  $p > 0,05$  y grupo E-AN  $138,99 \pm 66,39$  vs.  $187,68 \pm 87,64$  mg/dL después de la terapia,  $p = 0,004$ ).

## DISCUSIÓN

Los efectos de los diferentes esquemas hormonales sobre los niveles de PCR han sido evaluados previamente, pero los resultados son contradictorios (8,17-19). El estudio PEPI fue un estudio diseñado para determinar los efectos de las diferentes preparaciones hormonales en la posmenopausia sobre los factores de riesgo cardíacos. Comparado con el placebo, los estrógenos solos o en combinación con progesterona micronizada o el acetato de medroxiprogesterona aumentaron las concentraciones de PCR a los 12 y 36 meses de seguimiento (8). En forma similar, en un estudio a corto plazo, los niveles de PCR aumentaron en mujeres que usaron estradiol micronizado (18). En contraste, en posmenopáusicas diabéticas no insulino dependientes, el estradiol transdérmico combinado con noretisterona oral disminuyó significativamente las concentraciones de PCR después de 6 meses de tratamiento comparado con el placebo (19). Estos resultados contradictorios pueden estar relacionados con las diferencias en las vías de administración y/o dosis de las preparaciones hormonales. En este estudio, el reemplazo con estrógenos solos incrementó en forma significativa las concentraciones séricas de PCR, mientras que ese efecto no se observó cuando se combinó con progestinas. Nuestros datos sugieren que la adición de progestina puede tener un papel protector parcial en contra de los efectos pro-inflamatorios de los estrógenos. El efecto antiinflamatorio de la progesterona ha sido reportado con anterioridad (20-22), y se piensa que esta acción antiinflamatoria es mediada por los receptores de progesterona. El aparente papel protector de la progesterona sobre el aumento de la PCR inducido por los estrógenos en este estudio apoya estos hechos.

Debido a que los niveles elevados de PCR están asociados con incremento en el riesgo cardiovascular, se ha pensado que al inicio, la THR incrementa los niveles de PCR produciendo

inestabilidad de la placa aterosclerótica y propensión a la trombosis (8,23). El incremento en los eventos cardiovasculares observado en las mujeres que reciben THR (estrógenos más progesterona) durante el primer año del estudio HERS puede estar relacionado con el efecto pro-inflamatorio de la THR (3,24,25). A pesar de las similitudes en los esquemas de tratamiento, nuestro estudio es diferente al HERS en varios aspectos. La principal diferencia entre el estudio HERS y el nuestro fueron los criterios de inclusión. Contrario a las mujeres con enfermedad cardíaca coronaria en el HERS, la población que incluimos eran mujeres sin enfermedad cardiovascular y que tenían electrocardiogramas normales antes de comenzar el estudio. En el mismo, se observó aumento en los niveles de PCR con el uso de la THR, especialmente en aquellas mujeres que recibieron estrógenos solos, y la adición de progesterona al esquema evitó parcialmente el aumento en los niveles de PCR. Estos resultados sugieren la idea que los efectos de la THR sobre la PCR pueden estar influenciado por las características de la población en estudio, además del tipo/vía y la dosis del esquema de tratamiento (3).

Los estrógenos solos o combinados con progesterona disminuyeron significativamente las concentraciones plasmáticas de homocisteína en ayunas. La mayor reducción se observó en mujeres con las más altas concentraciones plasmáticas de homocisteína al inicio del estudio. Esto sugiere que las posmenopáusicas que tienen riesgo de enfermedad cardiovascular, debido a las concentraciones elevadas de homocisteína plasmática pueden recibir el mayor beneficio del uso de la THR. Estos hallazgos son apoyados por observaciones previas de una reducción significativa en las concentraciones plasmáticas de homocisteína en las posmenopáusicas con el uso de  $17\beta$  estradiol y didrogesterona combinado (26), estradiol transdérmico (27) y el antagonista parcial del estrógeno, tamoxifeno (28).

Se piensa que el papel patogénico de la homocisteína como factor de riesgo cardiovascular está relacionado con su efecto sobre el sistema de coagulación y la resistencia del endotelio a la ateromatosis (11,24,25). La homocisteína también puede interferir con las funciones vasodilatadoras y anti-trombóticas del óxido nítrico (29). La reducción en los niveles de homocisteína en ayunas que ocurrió en los estudios, incluyendo éste, puede ser uno de los mecanismos que contribuyen a los beneficios cardiovasculares del uso de la THR en posmenopáusicas.

No está claro el mecanismo subyacente de los cambios en el metabolismo de la homocisteína inducido por las hormonas sexuales. Blom y col. (30) sugieren que los cambios producidos por las hormonas en la transaminación de la metionina pueden ser el mecanismo potencial por el cual la THR puede disminuir las concentraciones de homocisteína. Por otra parte, la unión relativamente fuerte de la homocisteína a la LDL, puede facilitar la depuración de la homocisteína por el aumento de la expresión de los receptores de LDL inducido por los estrógenos acompañado por la disminución del LDL-colesterol relacionado al uso de la THR (31,32).

Se concluye que la reducción en los niveles plasmáticos de homocisteína con ambos esquemas puede contribuir al beneficio cardiovascular del uso de la THR y el aumento de la PCR inducido por los estrógenos puede ser parcialmente prevenido por la adición de progesterona a los esquemas de tratamiento.

#### REFERENCIAS

- Kafonek S. Postmenopausal hormone therapy and cardiovascular risk reduction. *Drugs* 1994;47(Suppl 2):16-24.
- Hemminki F, McPherson K. Impact of postmenopausal hormone therapy on cardiovascular events and cancer. Pooled data from clinical trial. *BMJ* 1997;315:149-153.
- Molina Vílchez R. Terapia de reemplazo hormonal para las posmenopáusicas después del ensayo WHI. *Rev Obstet Ginecol Venez* 2002;62(4):229-233.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280:605-613.
- Fernández G. Proteína C reactiva en obstetricia. *Rev Obstet Ginecol Venez* 1964; 24:717-722.
- Ridker P, Cushman M, Stampfer M, Tracy R, Hennekens C. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
- Ridker P, Buring J, Shih J, Matias M, Hennekens C. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. *Circulation* 1998;98:731-733.
- Cushman M, Leugalt C, Barret-Connor E, Stefanick M, Kessler C, Judd H, et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: The postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999;100:717-722.
- Ridker P, Glynn R, Hennekens C. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:2007-2011.
- Liuzzo G, Biasucci L, Gallimore J, Grillo R, Rebuffi A, Pepys M, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid. A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417-424.
- Malinov M. Homocysteine and arterial occlusive diseases. *J Intern Med* 1994;236:603-617.
- Daly L, Robinson K, Tan K, Graham I. Hyperhomocysteinemia: A metabolic risk factor for coronary heart disease determined by both genetic and environmental influences. *Q J Med* 1993;86:685-680.
- Clarke L, Daly L, Robinson K, Naughten E, Cahalane S, Fowler B, et al. Hyperhomocysteinemia: An independent risk factor for vascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155.
- Boers G, Smals A, Trijbels J, Leemakers A, Kloppenborg P. Unique efficiency of methionine metabolism in premenopausal women may protect against vascular disease in the reproductive years. *J Clin Invest* 1983;72:1971-1976.
- Wouters M, Moorrees M, Van der Mooren M, Blom H, Boers G, Schellekens L, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:801-805.
- Hak A, Polderman K, Westendorp I, Jakobs C, Hofman A, Witterman J, et al. Increased plasma homocysteine after menopause. *Atherosclerosis* 2000;149:163-168.
- Ridker P, Hennekens C, Rifai N, Buring J, Manson J. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999;100:713-716.
- Van Baal W, Kenemans P, Van der Mooren M, Kessel H, Emeis J, Stehouwer C. Increased C-reactive protein levels during short-term hormone replacement therapy in health postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1999;81:925-928.
- Sattar N, Perera M, Small M, Lumsden M. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type 2 diabetes. *Lancet* 1999;354:487-484.
- Pannuti F, Martoni A, Muran G, De Sanctis R, Fruet F, Strocchi F. Analgesic activity of medroxyprogesterone acetate (MPA) in cancer patients: An anti-inflammatory mediated activity? *Int J Tissue React* 1985;7:505-508.
- Nakagawa H, Min K, Nanjo K, Tsurufuji S. Anti-inflammatory action of progesterone on carrageenin-induced inflammation in rats. *Jpn J Pharmacol* 1979;29:509-514.
- Tibbets T, Conneely O, O'Malle B. Progesterone via its receptor antagonizes the pro-inflammatory activity of estrogen in the mouse uterus. *Biol Reprod* 1999; 60:1158-1165.
- Cushman M, Meilahn E, Psaty B, Kuller L, Dobs A, Tracy R. Hormone replacement therapy, inflammation, and homeostasis in elderly women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:893-899.

24. Febres Balestrini F, Terán Dávila J. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la mujer posmenopáusicas. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. Medicina del climaterio y la menopausia. Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.123-131.
25. Palacios A. Efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre la enfermedad vascular aterosclerótica. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. Medicina del climaterio y la menopausia. Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.279-290.
26. Van der Mooren M, Wouters M, Blom H, Eskes T, Rolland R. Hormone replacement therapy may reduce high serum homocysteine in postmenopausal women. Eur J Clin Invest 1994;24:733-736.
27. Van der Mooren M, Wouters M, Blom H, Schellekens L, Eskes T, Rolland R. Homocysteine concentrations may decrease during postmenopausal hormone replacement therapy. Int J Med Sci 1995;164(Suppl 15):21.
28. Anker G, Lonning P, Ueland P, Refsum H, Lien E. Plasma levels of the atherogenic amino acid homocysteine in postmenopausal women with breast cancer treated with tamoxifeno. Int J Cancer 1995;60:365-368.
29. Stamler J, Slivka A. Biological chemistry of triols in the vasculature and in vascular-related disease. Nutr Rev 1996;60:365-368.
30. Blom H, Boers G, Van den Elzen P, Van Roessel J, Trijbels J, Tangerman A. Differences between premenopausal women and young men in the transamination pathway of methionine catabolism, and the protection against vascular disease. Eur J Clin Invest 1988;18:633-638.
31. Olsewski A, McCully K. Homocysteine content of lipoprotein in hypercholesterolemia. Atherosclerosis 1991;88:61-68.
32. Windler E, Kovanan P, Chao Y, Brown M, Havel R, Goldstein J. The estradiol stimulated lipoprotein receptor of rat liver. J Biol Chem 1980;255:1964-1971.

## Ministerio de Salud y Desarrollo Social – Instituto Nacional de Nutrición

## Normas de suplementación con hierro para embarazadas niños y niñas menores de 3 años

	GR a suplementar	Compuesto (1)	Vía de adm.	Dosis (2)	Posología	Duración	Observación
Micronutriente Hierro	Embarazadas Esquema preventivo	Sulfato ferroso	Oral	60 mg/día	Dos veces por semana	A partir del 4to., mes del embarazo y hasta la culminación del mismo.	Estas acciones deben ir acompañadas de la estrategia de Información, Educación y Comunicación.
	Esquema curativo (Hb < 11 g/dL)	Sulfato ferroso	Oral (Parenteral, en caso de intolerancia o mala absorción)	60 mg/día	Diario	Desde el momento en que se capte la madre anémica hasta 6 meses después del parto.	Incorporar la recolección de datos e indicadores para el Seguimiento, Evaluación y Control.
	Niños y niñas de 6 a 36 meses	Sulfato ferroso	Oral	15 mg/día	Dos veces por semana	A partir del 6to mes hasta 36 meses.	
	Esquema preventivo	Sulfato ferroso	Oral	15 mg/día	Dos veces por semana	En caso de niños y niñas prematuros o con bajo peso al nacer (<2500 g), la suplementación puede iniciarse a los 2 meses según criterio médico.	
	Esquema curativo (Hb < 11 g/dL)	Sulfato ferroso	Oral	25 mg/día	Diario	Desde el momento en que se detecte la anemia, durante 3 meses. Luego continuar con el esquema preventivo	

GR = grupo de riesgo; adm. = administración. (1) Se puede utilizar otra sal equivalente. Ejem: Fumarato ferroso (2) Hierro elemental  
 Fuente: INN. I Taller "Actualización de Normas de Suplementación con Hierro y Ácido Fólico en Grupos de Riesgo". Caracas. Año 2000  
 INN. II Taller "Actualización de Normas de Suplementación con Micronutrientes en Grupos Específicos". Caracas. Año 2003  
 INN. Taller Deficiencia de Hierro en Venezuela. Acciones necesarias para su prevención y control'. Caracas 2003 INN/. Marzo 2003