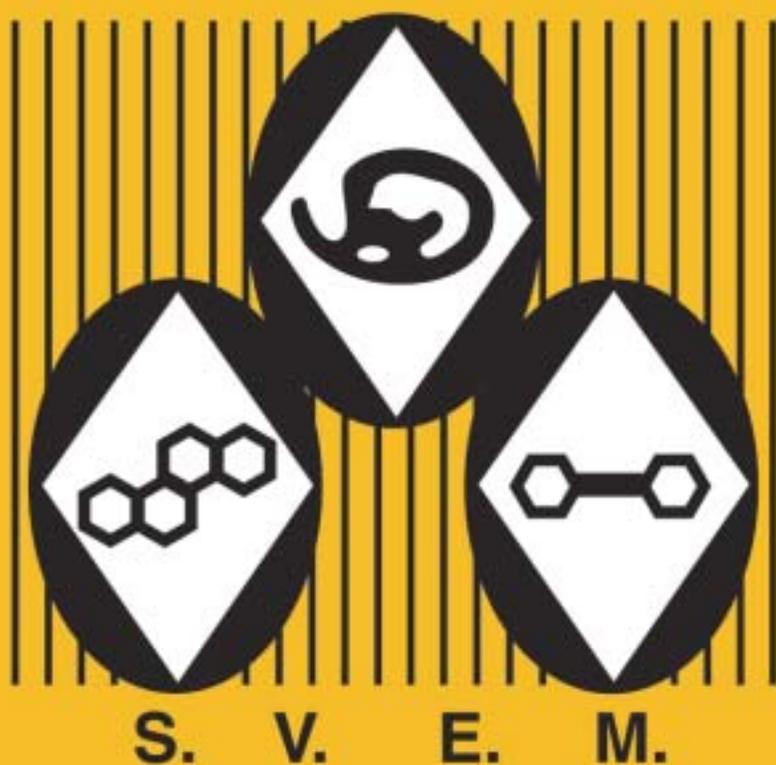


# Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo

Volumen 1 Número 3: Octubre 2003 ISSN: 1690-3110



Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Endocrinología y Metabolismo



AHORA EN DIABETES

## Todo el tiempo es tiempo de Lantus

**Menos del 7% HbA1c (Hemoglobina Glicosilada), es la meta en Diabetes y LANTUS® con 24 horas de control ayuda a los pacientes a alcanzarla.**

Presentamos Lantus®; la primera y única insulina análoga de una sola vez al día con un perfil libre de picos<sup>1</sup>. Lantus® provee a los pacientes con diabetes tipo 2 y tipo 1 la seguridad de un control Glicémico Basal todo el día y toda la noche, para ayudarlo a alcanzar la meta de HbA1c <7%<sup>2</sup>. Con un excelente control metabólico por 24 horas, todo el tiempo es el tiempo de Lantus®.

NUEVO  
insulina de acción basal  
**LANTUS®**  
Insulina Glargina  
Alcanza la meta de HbA1c con 24 horas de control



Referencias: 1. American Diabetes Association. Diabetes Mellitus. 7th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2004. 2. American Diabetes Association. Diabetes Mellitus. 7th Edition. Philadelphia: Elsevier; 2004. Lantus® es una marca registrada de Aventis. © 2004 Aventis. Todos los derechos reservados.



**SOCIEDAD  
VENEZOLANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO**

**Junta Directiva SVEM**

Período 2001-2003

*Presidente*

Dra. Ilgora Pizzolante de Aguilera

*Secretaria*

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

*Tesorera*

Dra. Ileana Malagola de Selle

*Vocales*

Dra. Ruth Mangupli

Dra. Evelin Martínez de Hurtado

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

e-mail: svem@cantv.net

www.svem.org

**REVISTA  
VENEZOLANA  
DE ENDOCRINOLOGÍA  
Y METABOLISMO**  
(Órgano de divulgación de la S.V.E.M.)

**Comité Editor**

*Editor-Director*

Dr. Jesús A. Osuna C.

*Editor de Producción*

M.Sc. Gabriela Arata de Bellabarba

*Editores Asociados*

Dra. Elsy Velázquez Maldonado

Dra. Mariela Paoli de Valeri

Dra. Lilia Uzcátegui

*Secretaria*

Lic. Vanessa Villarroel

Mérida - Venezuela

e-mail: josunac@cantv.net

Fax: (58 274) 263.14.62

*Revista Arbitrada*

*Depósito legal*

pp.200202ME1390

ISSN: 1690-3110

*Arte Digital*

Electro Texto C.A. 0414-743.42.15

*Impresión*

Editorial Venezolana C.A.

---

# REVISTA VENEZOLANA DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

---

Volumen 1 Número 3 Octubre 2003

---

## CONTENIDO

### Editorial

CONTROVERSIAS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO  
HORMONAL

*Elsy Velázquez Maldonado y Mariela Paoli-Valeri*

1

### Revisiones

ALTERACIONES METABÓLICAS INDUCIDAS POR LA  
DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO:  
BENEFICIOS DE LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON  
HORMONA DE CRECIMIENTO

*Roberto Lanes*

2

ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y TERAPIA HOR-  
MONAL DE REEMPLAZO EN MUJERES MENO-  
PÁUSICAS: Origen, evolución y estado actual de esta  
controversia.

*Diego F. Dávila Spinetti*

9

### Artículos

EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL DE  
REEMPLAZO SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN LA  
MENOPAUSIA

*Belinda Hómez de Delgado , Gloria Pino , Gladys Maestre de  
Hómez .*

12

# 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 Dr. Jesús A. Osuna Ceballos, Editor-Jefe de la Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo: Av. 16 de Septiembre, IAHULA, Nivel Mezzanina, Unidad de Endocrinología, Mérida 5101-A, Venezuela. Teléfono y Fax: 58-274-2631462; e-mail: josunac@cantv.net. 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 tendentes a una mayor uniformidad, claridad y conformidad del texto con el estilo de la revista.

## Normas Editoriales:

El manuscrito será preparado en computadora, escrito en español, en hojas tamaño carta, a 1,5 espacio, con letra times y tamaño 12. Los trabajos de **revisión bibliográfica** tendrán títulos y subtítulos acordes con el contenido, extensión máxima 15 páginas. Las secciones para la presentación de un **caso clínico** serán: introducción, caso clínico, discusión y su extensión máxima será de 5 páginas. El **artículo original** tendrá una extensión máxima de 15 páginas: página del título, resumen en español y en inglés (abstract), introducción, métodos, resultados, discusión, referencias, agradecimientos, tablas, ilustraciones o figuras y las leyendas de las ilustraciones debidamente identificadas. 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. Luego las páginas del resumen en español y en inglés, con un máximo de 200 palabras y con subtítulos: a.- Objetivos; b.- Procedimientos (selección de sujetos, métodos de observación y análisis); c.- Resultados (datos específicos) y d.- Conclusiones. Al final del resumen se darán de tres a 10 palabras o frases cortas clave. A continuación las secciones del texto: **Introducción:** resume los antecedentes que fundamentan el estudio y exprese claramente el propósito del trabajo; mencione las referencias estrictamente pertinentes y debidamente actualizadas. **Métodos:** si es un trabajo experimental describa claramente: selección de sujetos, protocolo experimental, métodos utilizados y análisis estadístico. En los estudios clínicos señalar si se han tenido en cuenta los criterios éticos aprobados por la comisión correspondiente del centro, en que se realizó el estudio o si se han respetado los acuerdos de la declaración de Helsinki. **Resultados:** preséntelos siguiendo una secuencia lógica. No repita en el texto los datos de las tablas o de las ilustraciones. **Discusión:** no repita la información ya presentada en las secciones anteriores. Explique el significado de los resultados, sus limitaciones y su relación con otros estudios pertinentes.

Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que de ellos se derivan.

Establezca el nexo entre los objetivos y los resultados, pero absténgase de hacer afirmaciones generales y extraer conclusiones que no estén completamente respaldadas por los datos. Cuando sea apropiado puede incluir recomendaciones.

**Referencias bibliográficas:** pertinentes y actualizadas; citadas con números consecutivos en superíndice, según el orden de aparición. **Artículos de revistas:** se darán los apellidos e iniciales del nombre 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. **Artículo sin autor dentro de una sección regular de una revista:** ejm. World Health Organization. Tuberculosis control and research strategies for the 1990s: memorandum from a WHO meeting. Bull World Health Organ 1992;70:17-23. **Trabajos presentados en conferencias, congresos, simposios** 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]. **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. **Abreviaturas:** definir cada una de ellas 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. **Unidades de medida:** Se utilizarán las unidades del Sistema Internacional (SI).

# CONTROVERSIAS DE LA TERAPIA DE REEMPLAZO HORMONAL. Editorial

*Elsy Velázquez Maldonado y Mariela Paoli-Valeri*

Diversos estudios clínicos observacionales<sup>1,2</sup> han demostrado claramente que la terapia hormonal de reemplazo previene la osteoporosis, disminuye el riesgo de enfermedad cardiovascular y el deterioro cognitivo en la mujer posmenopáusica, por tanto, el tratamiento estrogénico ha sido recomendado para el alivio de los síntomas propios de la menopausia y para la prevención primaria de enfermedad cardiovascular, demencia y osteoporosis. Estudios clínicos recientes aleatorizados, doble ciego (HERS<sup>3,4</sup>), han demostrado que la terapia estrogénica en pacientes con enfermedad coronaria previa no es efectiva para prevención secundaria. Recientemente el estudio Women's Health Initiative<sup>5</sup> (WHI), aleatorizado y doble ciego, realizado para evaluar el efecto de la terapia estrogénica sobre prevención primaria cardiovascular, cáncer de mama, osteoporosis y enfermedad tromboembólica demostró que la terapia combinada de estrógenos conjugados y medroxiprogesterona continua en mujeres posmenopáusicas con edad promedio mayor de 60 años, era solo efectiva para prevenir osteoporosis y cáncer de colon, siendo mayor los riesgos particularmente relacionados a la enfermedad cardiovascular, el cáncer de mama y el tromboembolismo venoso. Poco tiempo después, el mismo grupo de investigación<sup>6</sup> demostró que esta terapia tampoco prevenía el desarrollo de demencia, por tanto, no era efectiva para evitar el deterioro cognitivo. Es importante señalar que en la mayoría de los estudios observacionales mencionados, la terapia hormonal fue iniciada inmediatamente después de la menopausia, mientras que en el HERS y el WHI, la terapia se inició tardíamente, incluyendo pacientes de hasta 79 años de edad. En consecuencia, la edad de inicio de la terapia hormonal parece ser un factor importante, así como también la dosis del estrógeno, la vía de administración, la duración del tratamiento y el uso combinado con progestágenos. En otro estudio reciente realizado en un millón de mujeres posmenopáusicas<sup>7</sup> se evaluó mediante una encuesta el efecto de la terapia hormonal sobre el cáncer de mama; en este estudio se confirma que el uso combinado de estrógeno con progestágeno y la mayor duración del mismo fueron las variables que más se asociaron con efectos adversos. Es interesante señalar que el riesgo relativo del estrógeno sin progesterona fue menor que la tibolona y otras combinaciones con progestágenos, en relación al cáncer de mama. El consenso general de las sociedades involucradas en el cuidado de la mujer posmenopáusica recomienda el uso de estrógenos para

el alivio de los síntomas por un período de tiempo corto (menor de cinco años) y a dosis más bajas, así como otras rutas de administración (transdérmica, nasal, etc). En este número se presenta una experiencia clínica nacional sobre el efecto de la terapia hormonal sobre la esfera cognitiva en mujeres posmenopáusicas y un artículo de revisión del impacto de esta terapia sobre la enfermedad cardiovascular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Engl J Med* 1985; 313: 1044-1049.
2. Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten years follow up from the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-762.
3. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
4. Grady D, Herrington D, Bittner B, Blumenthal R, Davidson N, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6,8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002; 288: 49-57.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AZ, Kooperberg C, Stefanick NL, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002; 288: 321
6. Shumaker S, Legault C, Rapp S, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller S, Wactawski-Wende. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and Mild Cognitive Impairment in postmenopausal women. The Women's Health Initiative Study: A randomized Controlled Trial. *JAMA* 2003; 289: 2651-2662.
7. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003; 362: 419-427.

# ALTERACIONES METABÓLICAS INDUCIDAS POR LA DEFICIENCIA DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO: BENEFICIOS DE LA TERAPIA SUSTITUTIVA CON HORMONA DE CRECIMIENTO. Revisión

**Roberto Lanes**

Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital de Clínicas Caracas. Caracas, Venezuela.

La hormona de crecimiento (HC) interviene en la regulación de la actividad cardiovascular<sup>1</sup> y se ha demostrado un aumento en la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento, diagnosticada tanto en la niñez como en edad adulta<sup>2</sup>. Adultos con deficiencia de HC presentan un incremento en diversos índices de riesgo cardiovascular tales como hiperlipidemia, un aumento en la masa de grasa corporal, aterogénesis prematura, disminución de la actividad fibrinolítica, aumento en la resistencia periférica a la insulina, alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y alteraciones en la estructura y función cardíaca. A continuación revisaremos en cierto detalle las alteraciones metabólicas detectadas en pacientes con deficiencia de la hormona de crecimiento y los cambios favorables que se ven en estos sujetos durante la administración de esta hormona. Se presentan datos reportados en los últimos 5-7 años en adultos y datos en niños y adolescentes que recién comienzan a aparecer en la literatura.

## COMPOSICIÓN CORPORAL

Estudios recientes en niños, adolescentes y adultos con deficiencia de HC han demostrado anomalías en su composición corporal, con una reducción en la masa magra y un aumento en la masa grasa con una obesidad de tipo abdomino/visceral. La terapia con HC reduce el volumen del tejido adiposo y aumenta la cantidad de músculo. Koranyi y cols.<sup>3</sup> describen un aumento de la masa grasa en adultos jóvenes con deficiencia de HC diagnosticada en la niñez, con una disminución en la masa magra y en la fuerza muscular al comparárseles con pacientes con deficiencia de HC de aparición en edad

adulta. El aumento de la masa muscular durante el tratamiento con hormona de crecimiento fue mayor en pacientes con deficiencia de HC diagnosticada en la niñez, de manera de que después de 5 años de tratamiento no se detectaba ninguna diferencia entre el grupo diagnosticado en la niñez o en edad adulta en ninguna de las variables relacionadas a composición corporal.

Korumaru y cols.<sup>4</sup> reportaron un aumento lineal en el peso corporal de niños deficientes de HC con y sin tratamiento. El índice de obesidad disminuyó 6,1% en varones y 9,7% en hembras durante la terapia con HC, mientras que la relación cintura/cadera no cambió en forma significativa en ambos sexos. La grasa corporal disminuyó significativamente tanto en varones como en hembras durante los primeros 6 meses de tratamiento, pero permaneció constante en varones y aumentó en hembras después de 2 años de tratamiento; la masa muscular aumentó significativamente en ambos sexos durante el periodo de tratamiento. Después de discontinuar el tratamiento con HC y durante un periodo de observación de 2 años, Johansson y cols.<sup>5</sup> notaron que el porcentaje de masa magra disminuyó, mientras que el porcentaje de grasa corporal y la grasa del tronco aumentaron en adolescentes deficientes de HC, con una tendencia similar pero menos marcada en controles sanos.

## LÍPIDOS EN AYUNAS Y POSTPRANDIALES

Niños, adolescentes y adultos con deficiencia de HC frecuentemente presentan niveles elevados de colesterol total (Ct), de lipoproteínas de baja densidad (C-LDL) y de triglicéridos (Tg) en ayunas (Tabla I)<sup>6-9</sup>. Resultados similares han sido reportados

Recibido: Febrero 2003; Aceptado: Marzo 2003

**Dirigir correspondencia a:** Dr. Roberto Lanes: Endocrinólogo Pediatra, Unidad de Endocrinología Pediátrica, Hospital de Clínicas Caracas, Caracas, Venezuela. E-mail: lanes@telcel.net.ve

**Tabla I. Colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos y lipoproteína (a) en adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento, con o sin tratamiento con HC y en controles sanos.**

	Adolescentes no tratados con deficiencia de HC n = 12	Controles n = 19	p
Colesterol total (mmol/L)	4,60 ±0,64	4,29 ±0,41	NS
HDL (mmol/L)	1,17 ±0,42	1,15 ±0,22	NS
LDL (mmol/L)	3,17 ±0,70	2,33 ±0,36	<0.01
Triglicéridos (mmol/L)	0,71 ±0,28	0,80 ±0,32	NS
Lipoproteína (a) (mg/dL)	49,60 ±24,40	9,80 ±2,90	<0,01

por Johansson y cols.<sup>5</sup> con un aumento en las concentraciones de Ct y de C-LDL al discontinuar el tratamiento con HC en adolescentes deficientes de esta hormona. Se ha encontrado una correlación positiva entre la respuesta postprandial de Tg a una carga oral de lípidos y aterogénesis de las arterias carótidas y coronarias en adultos. En mujeres con hipopituitarismo diagnosticado en edad adulta se encontraron niveles elevados de Tg y de lipoproteínas ricas en Tg tanto en ayunas como postprandiales, sugiriendo que estos cambios pudieran contribuir al incremento en la morbilidad y en la mortalidad de este grupo de pacientes<sup>10,11</sup>. Un aumento en las concentraciones de Tg tanto en ayunas como tras una carga lipídica ha sido recientemente reportada por nosotros en un grupo de adolescentes con deficiencia de HC que no recibían terapia sustitutiva<sup>9</sup>.

La disfunción endotelial en pacientes con deficiencia de HC probablemente sea una consecuencia directa de los niveles bajos de HC y del factor de crecimiento insulino-símil tipo 1 (IGF-1), que se sabe estimulan la producción y la liberación de óxido nítrico a nivel endotelial y producen vasodilatación. También se debe a una acción indirecta en el proceso aterogénico inducido por alteraciones en el metabolismo de las lipoproteínas y de remanentes lipoproteicos. En la etapa postprandial estos remanentes lipoproteicos son predominantes y altamente aterogénicos, estimulando una formación aumentada de macrófagos y la inducción de inflamación vascular. Las observaciones recientes de Twickler y cols.<sup>12</sup> en adultos con deficiencia de HC demuestran que el aumento en los niveles postprandiales de citoquinas proinflamatorias (IL-6 y TNF- $\alpha$ ) se correlacionan con un aumento en las concentraciones postprandiales de remanentes lipoproteicos, lo cual sugiere que estos remanentes lipoproteicos pudieran inducir una respuesta inflamatoria y es sabido que la inflamación es una de las características importantes del

proceso de aterogénesis. Células endoteliales y monocitos/macrófagos segregan citoquinas, mientras que las lipoproteínas ricas en Tg son capaces de inducir una respuesta inflamatoria en células endoteliales y macrófagos a través de receptores en sus membranas. Los niveles de lipoproteínas ricas en Tg se encuentran elevados durante todo el día en pacientes con deficiencia de HC probablemente debido a una disminución en su remoción de la circulación via receptores lipoproteicos. La expresión de varios receptores hepáticos tales como el de LDL y de receptores proteicos relacionados al receptor de LDL se encuentra disminuida en adultos con deficiencia de HC al compararse con sujetos sanos. Se ha demostrado que la terapia con HC mejora el perfil lipoproteico aterogénico en pacientes con deficiencia de HC diagnosticados en edad adulta, cuyos niveles de lípidos en ayunas y de remanentes lipoproteicos postprandiales disminuyen tras la administración de HC<sup>10,11</sup>. Este efecto beneficioso de la HC pareciera también verse en adolescentes con deficiencia de HC ya que los niveles de Tg en ayunas y postprandiales de pacientes con deficiencia de HC recibiendo tratamiento sustitutivo con HC eran significativamente menores que los de adolescentes deficientes de HC que no recibían tratamiento<sup>9</sup>. La reducción en los niveles de Ct y Tg tras terapia con HC pudiera ser debido al aumento en el número de receptores hepáticos de LDL, que incrementan la remoción del C-LDL y al aumento del aclaramiento de Tg catalizado por enzimas lipolíticas intravasculares tales como la lipoproteína lipasa y la lipasa hepática. La lipoproteína(a) es una lipoproteína aterogénica que puede ser trombogénica y puede ser utilizada como un marcador plasmático en individuos con un riesgo cardiovascular aumentado. No está claro, sin embargo, si los niveles de lipoproteína(a) en pacientes deficientes de HC se encuentran elevados. Nosotros<sup>8</sup> encontramos que adolescentes deficientes de HC, tanto los tratados como los no tratados, tenían niveles elevados de lipoproteína(a) al ser comparados con un grupo control (Tabla I). Sin embargo, Capaldo y cols.<sup>13</sup> no detectaron diferencias en las concentraciones de lipoproteína(a) entre adultos con deficiencia de HC sin tratamiento y un grupo control.

## FACTORES DE COAGULACIÓN

Alteraciones en los factores de coagulación, tales como un aumento en las concentraciones del inhibidor del activador del plasminogeno (PAI-1), del fibrinógeno y del factor VII, sugestivos de un sistema fibrinolítico defectuoso, han sido reportados en adultos con deficiencia de HC<sup>14</sup>. Colao y cols.<sup>15</sup>

en un estudio reciente demostraron que adultos deficientes de HC, con o sin tratamiento, presentaban niveles elevados de fibrinógeno al comparárseles con sujetos sanos. Adicionalmente en un grupo de adultos más jóvenes con deficiencia de HC diagnosticada tanto en la niñez como en edad adulta, 12 meses de HC redujeron en forma significativa los niveles de fibrinógeno. Nuestros resultados en adolescentes jóvenes con deficiencia de HC son parecidos a los reportados por Colao y cols.<sup>15</sup> en adultos, ya que sujetos con y sin tratamiento, presentaban niveles elevados de fibrinógeno. Las concentraciones del PAI-1 no se encontraron aumentados en este grupo de pacientes<sup>9</sup>. Alteraciones en los niveles de estos factores de coagulación pudieran contribuir a un aumento en el riesgo aterotrombótico y jugar un rol importante en la patogenia de la enfermedad cardiovascular detectada en pacientes deficientes de HC. Se ha demostrado que el fibrinógeno es un factor de riesgo independiente para accidentes cerebrovasculares e infarto del miocardio y que la actividad del PAI-1 esta asociada con un riesgo aumentado de recurrencias en el infarto del miocardio. La obesidad, sobretodo la de tipo abdominal detectada en pacientes deficientes de HC, esta asociada a un aumento en los niveles de fibrinógeno y PAI-1.

### **HOMOCISTEINA**

Se ha detectado que un aumento moderado en los niveles de la homocisteina plasmática es un factor independiente de riesgo cardiovascular en adultos. Datos experimentales y clínicos indican que la homocisteina es protrombótica y que sus concentraciones elevadas estan asociadas a daño y disfunción del endotelio vascular. Evans y cols.<sup>16</sup> en un estudio preliminar encontraron una duplicación de los niveles de homocisteina en un pequeño grupo de adultos con deficiencia de HC al comparárseles con un grupo pareado de controles sanos. Sesmilo y cols.<sup>17</sup> detectaron que el nivel de homocisteina basal promedio en adultos deficientes de HC correspondía al percentil 90 de un grupo comparable de adultos sanos, con una disminución significativa de estas concentraciones al ser tratados con HC versus placebo. Sin embargo, Abdu y cols.<sup>18</sup> no detectaron un aumento en las concentraciones de homocisteina en adultos deficientes de HC al comparárseles con controles sanos.

En adultos, la ingesta de folato esta inversamente correlacionada con los niveles de homocisteina y suplementos de folato con o sin vitaminas B6 o B12 reducen los niveles de homocisteina; en un grupo

de adultos deficientes de HC, los niveles de homocisteina en ayunas se correlacionaron negativamente con las concentraciones de folato<sup>17</sup>. Estos resultados concuerdan con nuestro hallazgo de niveles elevados de homocisteina y de concentraciones disminuidas de folato y de vitamina B12 en adolescentes con deficiencia de HC sin terapia sustitutiva, comparados con sujetos deficientes de HC en tratamiento con esta hormona y con controles sanos<sup>9</sup>. Existen varias hipótesis para explicar el efecto de la HC sobre los niveles de homocisteina. El aumento en la síntesis proteica que se ve durante la administración de HC puede estar asociada a un aumento en el requerimiento de metionina y de cisteina, lo que podría causar un aceleramiento en el metabolismo de la homocisteina y por consiguiente una reducción en sus niveles. El tratamiento con HC puede causar una disminución transitoria en los niveles de tiroxina total y libre y un aumento en las concentraciones de triyodotironina en pacientes con deficiencia de HC; el hipotiroidismo esta asociado con una elevación de los niveles de homocisteina y la normalización de las hormonas tiroideas disminuye los niveles de homocisteina (Ref)\*\*.

### **MASA Y FUNCIÓN CARDIACA**

En adultos con deficiencia de HC, las alteraciones cardiacas se manifiestan con una reducción en la función y masa ventricular, una fracción de eyección inadecuada y anomalías en el llenado diastólico ventricular<sup>19,20</sup>. En estos pacientes, la administración de HC aumenta la masa y la función ventricular.<sup>21</sup> En adolescentes con deficiencia de HC, pero sin terapia sustitutiva con la HC, no detectamos anomalías en la masa cardiaca, ya que el grosor del septum interventricular y de la pared posterior del ventrículo izquierdo y la masa del ventrículo izquierdo tras corrección para la superficie corporal eran todas similares a las de un grupo de controles sanos<sup>8</sup>. La función cardiaca de estos adolescentes no tratados era también similar a la de los controles sanos ya que tenían una fracción de eyección ventricular en reposo normal, al igual que velocidades de flujo venoso pulmonar normales. Tampoco detectamos ninguna diferencia en la masa o en la función cardiaca entre los pacientes deficientes de HC con o sin terapia sustitutiva (Tabla II). Sin embargo, Colao y cols.<sup>22</sup> reportaron que el discontinuar la terapia con HC en adolescentes deficientes de HC conlleva a una disminución en la masa del ventrículo izquierdo, de la fracción de eyección en reposo y en los índices de llenado ventricular, que tienden a aumentar de nuevo una vez que el tratamiento con HC es reiniciado.

**Tabla II. Colesterol total, HDL y LDL, triglicéridos y lipoproteína (a) en adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento, con o sin tratamiento con hormona de crecimiento.**

	SIN HC n=12	CON HC N=7	CONTROLES n=19
Grosor del septum interventricular (mm)	6,50 ± 1,30	6,80 ± 1,4	7,00 ± 1,50
Grosor de la pared posterior del VI (mm)	7,00 ± 1,80	7,20 ± 1,4	7,50 ± 2,00
Masa del ventrículo izquierdo (g/m <sup>2</sup> )	71,20 ± 21,80	70,50 ± 18,0	70,70 ± 18,00
Fracción de eyección del VI (%)	70,00 ± 0,70	70,00 ± 0,6	70,00 ± 0,60
Velocidades de flujo pulmonar (m/s)			
Velocidad pico diastólica	0,54 ± 0,16	0,55 ± 0,08	0,55 ± 0,10
Velocidad pico sistólica	0,51 ± 0,16	0,50 ± 0,10	0,50 ± 0,09
Lenado auricular	0,19 ± 0,06	0,19 ± 0,04	0,19 ± 0,05
Grosor de la íntima media carotídea (mm)			
Derecha	0,60 ± 0,02	0,60 ± 0,03	0,60 ± 0,03
Izquierda	0,59 ± 0,02	0,60 ± 0,02	0,61 ± 0,02

### GROSOR DE LA INTIMA-MEDIA CAROTÍDEA Y RIGIDEZ ARTERIAL

En adultos con deficiencia de HC se ha encontrado un aumento en el grosor de la íntima-media de las arterias carótidas I-M-C, con un mayor número de placas ateromatosas en las carótidas y en las arterias femorales comparados con controles sanos pareados por edad, sexo y superficie corporal<sup>13</sup>. Este aumento en el grosor de la (I-M-C), que representa el cambio morfológico inicial en la pared arterial durante el proceso de aterogénesis, ha sido detectado en ausencia de anomalías de los factores clásicos de riesgo vascular. Se ha demostrado que la terapia con HC revierte los cambios aterogénicos tempranos en adultos deficientes de HC, de manera que el grosor de la I-M-C disminuye en forma significativa tras la terapia con HC<sup>23</sup>. Sin embargo, en adolescentes deficientes de HC, el grosor de la I-M-C, tanto en aquellos que recibían terapia sustitutiva con HC como en aquellos sin tratamiento, fue similar al observado en una población de controles sanos (Tabla II)<sup>8</sup>.

El endotelio vascular juega un papel fundamental y complejo en la regulación de la hemostasis y del tono vascular. Cuando está activado, el endotelio vascular cambia el balance entre mecanismos que favorecen la trombosis y la vasoconstricción y aquellos que favorecen la vasodilatación y la fibrinólisis. La dilatación flujo mediada de la arteria braquial es una medida bien documentada del estado funcional del endotelio vascular y representa la respuesta generada por la liberación de óxido nítrico por las células endoteliales. Reportes muy recientes demuestran que la deficiencia de HC en adultos se asocia a una disfunción endotelial y a un aumento en la rigidez de las arterias de mayor calibre<sup>24</sup>. Una mejoría en la función endotelial, con una reducción en la rigidez arterial tras la administración de HC en estos pacientes, sugiere un rol terapéutico para

la HC en la reducción del riesgo vascular asociado a la deficiencia de HC en el adulto<sup>25</sup>.

### RESISTENCIA A LA INSULINA

La HC tiene efectos antagónicos a los de la insulina y se ha reportado una disminución en la sensibilidad a la insulina en la acromegalia, en la pubertad y durante la terapia sustitutiva con HC en adultos. Niños con deficiencia de HC tienen una mayor tendencia a presentar hipoglicemia tanto en ayunas como inducida, posiblemente debido a una alteración en la regulación de las hormonas contrareguladoras y a un aumento en la sensibilidad a la insulina. Esta susceptibilidad a la hipoglicemia tiende a disminuir con la edad y los adultos con deficiencia de HC presentan resistencia a la insulina aun antes de la administración de HC; esto podría ser debido a cambios en la composición corporal, a respuestas metabólicas a la HC o a la interacción con hormonas sexuales.

Husbands y cols.<sup>26</sup> midieron la tasa de desaparición de la glucosa tras una prueba de tolerancia insulínica en niños con deficiencia de HC y demostraron que ellos eran más sensibles a la insulina que niños con una secreción normal de HC. Esta diferencia se atenúa con la edad y la pubertad, posiblemente por la secreción de esteroides sexuales, pero la resistencia a la insulina reportada en adultos con deficiencia de HC no se observó en adolescentes. Diversos estudios en adultos con hipopituitarismo han encontrado resistencia a la insulina en estos pacientes aun sin tratamiento sustitutivo. La administración inicial de HC disminuye aun más la sensibilidad a la insulina, pero tras este deterioro se detecta una mejoría con un retorno a valores basales. La terapia sustitutiva con HC aumenta la lipólisis con un incremento en las concentraciones de ácidos grasos los cuales pueden disminuir la incorporación de glucosa al músculo esquelético. Estudios

utilizando acipimox, un bloqueador de la liberación de ácidos grasos, han confirmado la relación inversa que existe entre las concentraciones circulantes de ácidos grasos y la sensibilidad a la insulina en adultos con deficiencia de HC. Bramnert y cols.<sup>27</sup> demostraron que la administración de HC a adultos aumenta la oxidación lipídica con un aumento en los niveles circulantes de ácidos grasos y un deterioro en la sensibilidad a la insulina. El efecto de la HC a mas largo plazo es, sin embargo, beneficioso con una reducción en la grasa corporal y una mejoría en la sensibilidad a la insulina. La individualización de la terapia con HC, con una administración de dosis iniciales menores de HC y un aumento gradual en la dosificación basado en la respuesta clínica, puede probablemente minimizar la reducción en la sensibilidad a la insulina notada en adultos durante los primeros meses de tratamiento con HC.

### DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La hormona de crecimiento influye no solo sobre el crecimiento y la maduración esquelética, sino también sobre el intercambio óseo y la deposición mineral y varios autores han sugerido que la HC muy probablemente afecte también la concreción del pico de masa ósea y su mantenimiento. Zamboni y colaboradores (28) han descrito como la terapia con HC por 6 meses aumenta los niveles de IGF-1 y de osteocalcina, además del contenido mineral óseo de niños deficientes de HC, aunque no alcanzando los valores descritos en pacientes sanos de la misma edad. Saggese y colaboradores<sup>29</sup> trataron 26 niños deficientes con HC exógeno por 12 meses; antes del tratamiento la densidad mineral ósea se encontraba reducida para edad cronológica, estatura y edad ósea, al igual que las concentraciones de osteocalcina, del propeptido carboxi-terminal del procolageno de tipo 1 (PICP) y de la 1,25 dihidroxivitamina D. Durante el tratamiento, la densidad mineral ósea aumento significativamente con una recuperación completa en 46.2% de los niños y un aumento en los niveles de osteocalcina, PICP, hormona paratiroidea y 1,25 dihidroxivitamina D.

Saggese y colaboradores<sup>30</sup> evaluaron el efecto de la administración de la HC a largo plazo sobre la masa ósea. Los resultados fueron corregidos para edad ósea y la densidad mineral ósea lumbar fue corregida para el volumen vertebral estimado. Antes del tratamiento los pacientes tenían una densidad mineral ósea radial y lumbar disminuida la cual aumento con terapia con HC, de manera de que en los pacientes tratados por mayor tiempo la densidad mineral ósea se encontraba a 0.5 SD de los niveles detectados en controles sanos pareados para edad. Los autores concluyeron con estos resultados, que la

HC juega un papel importante en la obtención del pico de masa ósea en niños deficientes de HC y sugirieron que la terapia con HC debería ser continuada hasta obtener el pico de masa ósea, sin tomar en cuenta la altura obtenida.

Hallazgos similares fueron reportados por Boot y colaboradores<sup>31</sup> después de estudiar los efectos de 2-3 años de tratamiento con HC en 40 niños deficientes de HC; la densidad mineral ósea volumétrica calculada para corregir el tamaño óseo aumento durante el tratamiento, al igual la masa muscular y los niveles de 1,25 dihidroxivitamina D. Las concentraciones basales de osteocalcina, PICP y de ICTP fueron similares a las de los controles sanos, pero aumentaron después de 6 meses de tratamiento, mientras que la masa grasa disminuyo durante los primeros 6 meses y luego se estabilizo.

Transición de la niñez a la adultez en pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento.

Hasta hace poco el tratamiento con hormona de crecimiento era descontinuado en adolescentes una vez alcanzada su talla final. Como hemos visto en esta revisión, adultos con deficiencia de HC presentan un riesgo cardiovascular y osteopenico aumentado y pueden además presentar con un bienestar sico-social y con niveles de energía disminuidos. Adultos con deficiencia severa de HC se benefician de la terapia sustitutiva con la HC en lo que refiere a composición corporal, alteraciones metabólicas y estructurales y calidad de vida.

El diagnostico de deficiencia de HC hecho en la niñez debe ser confirmado en edad adulta; un estudio reciente<sup>32</sup> confirmo la persistencia de la deficiencia de HC en solo un 50% de los casos re-evaluados. La prueba de estimulación insulinica es la mas recomendada para re-evaluar este grupo de pacientes, pero puede causar efectos secundarios desagradables y ser peligrosa en pacientes con una historia de convulsiones o enfermedad cardiovascular. La utilización combinada de la arginina y del factor liberador de hormona de crecimiento (GHRH), de la piridostigmina y del GHRH o de los nuevos pépticos liberadores de HC y del GHRH representan una buena alternativa. El riesgo de una deficiencia de HC en pacientes con una enfermedad hipotalamica-hipofisiaria de origen orgánico aumenta en la medida en que presenten un mayor numero de deficiencias de otras hormonas hipofisiarias, por lo que la probabilidad de presentar una deficiencia de HC en pacientes con una historia clínica apropiada, deficiencia de 3-4 hormonas hipofisiarias y niveles bajos de IGF-1 es del 91-100%<sup>33</sup>. Se sugiere que pacientes con deficiencia de HC deberían ser re-evaluados una vez alcancen su talla final. Sin embargo, existen aun controversias acerca

de si la terapia con HC debería ser descontinuada en adolescentes deficientes una vez alcanzada su talla final y hasta tanto aparezcan algunos de los efectos deletéreos reportados en adultos con deficiencia de la HC o si esta debería ser continuada sin interrupción una vez alcanzada la talla final y confirmado el diagnóstico. Los estudios de Saggese y colaboradores<sup>30</sup> y de Attanasio y colaboradores<sup>34</sup> han demostrado como la masa muscular y ósea continúa incrementándose durante la fase de desarrollo que ocurre tras completarse el crecimiento lineal y que pacientes con deficiencia de hormona de crecimiento alcanzan valores adultos en su índice de masa corporal y en la masa grasa, muscular y ósea, además de los niveles del factor de crecimiento 1 y de su principal proteína ligadora (IGFBP3), durante este periodo. Por lo tanto estos eventos deberían ser propiciados con la continuación del tratamiento con HC por lo menos por varios años después de alcanzar la talla final.

## CONCLUSIONES

En conclusión, adolescentes y adultos con una deficiencia de la hormona de crecimiento, en particular aquellos que no reciben terapia sustitutiva con HC, presentan una composición corporal y un perfil lipídico anormal, con un aumento de la grasa visceral y niveles elevados de colesterol y triglicéridos en ayunas y de las concentraciones postprandiales de triglicéridos. Adicionalmente, los niveles elevados de fibrinógeno sugestivos de un sistema fibrinolítico defectuoso, junto con el aumento en los niveles de homocisteína, un factor de riesgo aterogénico independiente y la disminución en las concentraciones de folato y de vitamina B12, sugieren la acumulación a temprana edad de una serie de factores de riesgo cardiovascular asociados a la deficiencia de HC en adultos. Aun cuando adolescentes con deficiencia de hormona de crecimiento parecen no presentar alteraciones de importancia en la función y masa cardíaca o cambios aterogénicos tempranos, deberían ser observados cuidadosamente a medida que entran en la adultez, ya que presentan un riesgo cardiovascular elevado que pudiera contribuir a una mayor morbilidad a una temprana edad. La HC juega un papel importante en la concreción del pico de masa ósea en niños con deficiencia de hormona de crecimiento y la terapia con esta hormona debería ser continuada en adolescentes hasta obtener el pico de masa ósea y no ser descontinuada al alcanzar la talla final.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bengtsson BA, Christiansen JS, Cuneo RC y Sacca L. Cardiovascular effects of GH. *J Endocrinol* 1997;152:1-3.
2. Rosen T, Eden S, Larson G, Wilhelmsen L y Bengtsson BA. Cardiovascular risk factors in adult patients with growth hormone deficiency. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1997;129:195-200.
3. Koranyi J, Gothesrstrom G, Sunnerhagen KS, Bengtsson BA y Johansson G. Baseline characteristics and the effects of five years of GH replacement therapy in adults with GH deficiency of childhood or adulthood onset: a comparative, prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:4693-4699.
4. Kuromaru R, Kohno H, Ueyama N, Hassan HMS y Hara T. Long-term prospective study of body composition and lipid profiles during and after growth hormone (GH) treatment in children with GH deficiency: gender-specific metabolic effects. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:3890-3896.
5. Johannsson G y Albertsson-Wikland K. Discontinuation of growth hormone (GH) treatment: Metabolic effects in GH-deficient and GH-sufficient adolescent patients compared with control subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:4516-4524.
6. Murray RD, Wiering GE, Lissett CA, Darzy KH, Smethurst LE y Shalet SM. Low dose replacement improves the adverse lipid profile associated with the adult GH deficiency syndrome. *Clin Endocrinol* 2002;56:525-532.
7. Colao A, Di Somma C, Cuocolo A, Spinelli L, Tedesco N, Pivonello R, Bonaduce D, Salvatore M y Lombardi G. Improved cardiovascular risk factors and cardiac performance after 12 months of growth hormone (GH) replacement in young adult patients with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1874-1881.
8. Lanes R, Gunczler P, Lopez E, Esaa S, Villaroel O y Revel-Chion R. Cardiac mass and function, carotid artery intima-media thickness and lipoprotein levels in growth hormone deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1061-1065.
9. Lanes R, Paoli M, Carrillo E, Villaroel O y Palacios A. The cardiovascular risk of young growth hormone deficient adolescents; differences in growth hormone treated and untreated subjects. *Hormone Research*, in press. 2003.
10. Al-Shoumer KAS, Cox KH, Hughes CL, Richmond, y Johnston DG. Fasting and postprandial lipid abnormalities in hypopituitary women receiving conventional replacement therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2653-2659.
11. Twickler TB, Wilmlink HW, Schreuder NJ, Casto Cabezas M, van Dam PS, Koppeschaar D, Erkelens DW, Dallinga-Thie GM. Growth hormone (GH) treatment decreases postprandial remnant-like particle cholesterol concentration and improves endothelial function in adult-onset GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:4683-4689.

12. Twickler TB, Dallinga-Thie GM, Visseren FLJ, de Vries WE, Erkelens DW y Koppershaar HPF. Induction of postprandial inflammatory response in adult onset growth hormone deficiency is related to plasma remnant-like particle cholesterol concentration. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1228-1233.
13. Capaldo B, Patti L, Oliviero y colaboradores. Increased arterial intima-media thickness in childhood onset growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1378-1381.
14. Johansson JO, Landin K, Tengborn L, Rosen T y Bengtsson BA. High fibrinogen and plasminogen activator inhibitor activity in growth hormone-deficient adults. *Arterioscl Thromb* 1994;14: 434-438.
15. Colao A, Di Somma C, Pivonello R, Cuocolo A, Spinelli L, Bonaduce D, Salvatore M y Lombardi G. The cardiovascular risk of adult GH deficiency (GHD) improved after GH replacement and worsened in untreated GHD: a 12 month prospective study. *Clin Endocrinol* 2002;55:93-96.
16. Evans LM, Davies JS, Anderson RA, Jackson SK, Smith JC, Morgan CLL, McDowell I, Rees A y Scanlon MF. Elevated plasma homocysteine levels are associated with enhanced oxidative stress and endothelial dysfunction in adult hypopituitary patients with growth hormone deficiency. *J Endocrinol* 1999;160:Suppl.22:13-23.
17. Sesmilo G, Biller BM, Llevado J, Hayden D, Hanson G, Rifai N y Klibanski A. Effects of growth hormone (GH) administration on homocysteine levels in men with GH deficiency: a randomized controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1518-1524.
18. Abdu TA, Elhadd TA, Akber M, Hartland A, Neary R y Clayton N. Plasma homocysteine is not a major risk factor for vascular disease in growth hormone deficient adults. *Clin Endocrinol* 2002;55:635-638..
19. Merola B, Cittadini A, Colao A y colaboradores. 1993 Cardiac structural and functional abnormalities in adult patients with growth hormone deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;77:1658-1661.
20. Longobardi S, Cuocolo A, Merola B y colaboradores. Left ventricular function in young adults with childhood and adulthood onset growth hormone deficiency. *Clin Endocrinol* 1998;48:137-143.
21. Vacaldi R, Gaddi O, Zini M, y colaboradores. Cardiac performance and mass in adults with hypopituitarism: Effects of one year of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;86:659-666.
22. Colao A, Di Somma C, Salerno MC, Spinelli L, Orio F y Lombardi G. The cardiovascular risk of GH-deficient adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 3650-3655.
23. Borson-Chazot F, Serusclat A, Kalfallah Y, Ducottet X, Sassolas G, Bernard S, Labrousse F, Pastene J, Sassolas A, Roux Y y Berthezene F. Decrease in carotid intima-media thickness after one year growth hormone (GH) treatment in adults with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1329-1333.
24. Elhadd TA, Abdu TA, Oxtoby J, Kennedy G, McLaren M, Neary R, Belch JFF y Clayton RN. Biochemical and biophysical markers of endothelial dysfunction in adults with hypopituitarism and severe GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86: 4223-4232.
25. Smith JC, Evans LM, Wilkinson I, Goodfellow J, Cockcroft JR, Scanlon MF y Davies JS. Effects of GH replacement on endothelial function and large-artery stiffness in GH-deficient adults; a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Endocrinol* 2002;55:493-501.
26. Husbands S, Ong KKL, Gilbert J, Wass JAH y Dunger DB. Increased insulin sensitivity in young, growth hormone deficient children. *Clin Endocrinol* 2001;55:87-92.
27. Bramnert M, Segerlantz M, Luarila E, Daugaard JR, Manhe P y Groop L. Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1455-1463.
28. Zamboni G, Antoniazzi F, Radetti G, Musumeci C y Tato L. Effects of two different regimens of recombinant human growth hormone therapy on the bone mineral density of patients with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1991;119:483-485.
29. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cinquanta L y Di Nero G. Effects of long-term treatment with growth hormone on bone mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1993;122:37-4513.
30. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S y Barsanti S. The effects of long-term growth hormone treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:3077-3083.
31. Boot AM, Engels MAMJ, Boerma GJM, Krenning E y de Muinck Keizer-Schrama SMPF. Changes in bone mineral density, body composition and lipid metabolism during growth hormone treatment in children with GH-deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:2423-2428.
32. Aimaretti G, Cornelli G, Bellone S, Baffoni C, Camanni F y Ghigo E. Growth hormone deficiency in the transition adolescent: should treatment be continued in adult life. *J Ped Endocrinol Metab* 2001;14:1233-1242.
33. Hartman ML, Crowe BJ, Biller BMK, Ho KKY, Clemmons DR y Chipman JJ. Which patients do not require a GH stimulation test for the diagnosis of adult GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:477-485.
34. Attanasio AF, Howell S, Bates PC, Frewer P, Chioman J, Blum WF y Shalet SM. Body composition, IGF-1 and IGFBP3 concentrations as outcome measures in severely GH-deficient (GHD) patients after childhood GH treatment: a comparison with adult onset GHD patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 3368-3372.

# ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR Y TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO EN MUJERES MENOPAUSICAS: Origen, evolución y estado actual de esta controversia. Revisión

**Dr. Diego F. Dávila Spinetti**

Instituto de Investigaciones Cardiovasculares. Universidad de Los Andes. Mérida, Venezuela

La incidencia de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica es baja en las mujeres pre-menopausicas, sin embargo, el riesgo de enfermedad coronaria se incrementa con el advenimiento de la menopausia. Con la intención de reducir este riesgo, la terapia estrogénica de reemplazo se ha utilizado en mujeres post-menopausicas desde 1958<sup>1,2</sup>. Los argumentos en pro y en contra de su administración han sido objeto de una intensa y prolongada controversia<sup>3,4</sup>. El objetivo principal de este artículo de revisión es poner de manifiesto el origen, evolución y el estado actual de esta trascendental controversia<sup>5,6</sup>.

## ESTRÓGENOS, LÍPIDOS SÉRICOS Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Estudios transversales y prospectivos llevados a cabo entre 1970 y 1980 mostraron que el uso de estrógenos tenía efectos favorables sobre el perfil lipídico de las mujeres menopáusicas. En efecto, la administración de estrógenos reducía los niveles de LDL y aumentaba los niveles de HDL<sup>7,8</sup>. Debe destacarse que, para el momento de la evaluación inicial, los niveles basales de lípidos séricos y los índices de obesidad eran menores en las mujeres del grupo destinado a recibir estrógenos. Hallazgos similares fueron encontrados en las mujeres incluidas en el estudio Framingham<sup>9</sup>. En otras palabras, la existencia de diferentes perfiles metabólicos y de obesidad en los subgrupos a ser comparados (estrógenos versus no estrógenos) era **ya** conocida para el momento en que comienza la controversia. Mas aún, esta última investigación no encontró diferencias significativas atribuibles a los estrógenos y tempranamente alertó sobre posibles efectos adversos de la terapia estrogénica<sup>9</sup>.

## ESTUDIOS PROSPECTIVOS OBSERVACIONALES SOBRE EL USO DE ESTRÓGENOS EN MUJERES MENOPAUSICAS.

Las primeras evidencias a favor del uso de estrógenos en mujeres menopausicas provienen fundamentalmente de estudios observacionales<sup>10,11</sup>. Entre estos debe destacarse, el estudio prospectivo conducido por Stampfer y cols. en ciento veintiún mil novecientas sesenta y cuatro enfermeras con edades comprendidas entre 30 y 55 años<sup>10</sup>. Cincuenta y tres por ciento de las que ya eran menopáusicas, para el momento de iniciar el estudio, habían recibido estrógenos y treinta cinco por ciento continuaban recibiendo estrógenos. Comparadas con mujeres que nunca recibieron estrógenos, el riesgo de sufrir infarto del miocardio fatal o no fatal fue significativamente menor en las mujeres que recibían estrógenos. En evaluaciones sucesivas, de este numeroso grupo de mujeres postmenopáusicas que fueron prospectivamente estudiadas durante 25 años, los investigadores responsables **interpretaron** los resultados de la investigación como favorables al uso de estrógenos en la prevención de la enfermedad cardíaca aterosclerótica y promovieron su uso en mujeres menopáusicas<sup>12-14</sup>. Sin embargo, en el año 2000 afirman que, **en este mismo grupo de mujeres**, los factores que realmente contribuyeron a la prevención de la enfermedad coronaria fueron la dieta y el estilo de vida<sup>15</sup>. En efecto, aproximadamente el 80% de las mujeres que tuvieron menor incidencia de enfermedad coronaria tenían a su favor, **desde el comienzo del estudio**, un perfil de bajo riesgo. En otras palabras, las mujeres que recibían estrógenos eran no fumadoras, con índices de masa corporal menores de 25 kg/m<sup>2</sup> y cuyas dietas tenían un alto contenido de fibra y de grasas no saturadas;

Recibido: Enero 2003; Aceptado: Febrero 2003

**Dirigir correspondencia a:** Dr. Diego F. Dávila Spinetti: Profesor Titular ULA. Mérida-Venezuela. diegod@ing.ula.ve.

mientras que las mujeres que no recibían estrógenos tenían un perfil de mayor riesgo para enfermedad coronaria. Aún cuando los investigadores responsables no lo reconocen, resulta obvio que durante casi tres décadas, los resultados de la investigación fueron **erróneamente interpretados** como favorables al uso de estrógenos en la prevención de la enfermedad coronaria. El problema fundamental de estas investigaciones fue la comparación de dos grupos de mujeres menopáusicas que eran diferentes en sus perfiles metabólicos y en sus estilos de vida.

### CRÍTICAS A LOS ESTUDIOS OBSERVACIONALES

Durante la década de los años 90, la gran mayoría de las mujeres postmenopáusicas recibieron terapia sustitutiva de reemplazo con la intención de prevenir el desarrollo de la enfermedad coronaria y sus complicaciones<sup>16</sup>. Esta estrategia de prevención primaria se mantuvo, a pesar de que numerosos estudios reportaban resultados desfavorables a los estrógenos<sup>19</sup>. Mas aún, no se le prestó la debida atención a investigaciones que estudiaban detenidamente las características y el acceso a sistemas de salud de las mujeres que recibían estrógenos<sup>3</sup>. Estas investigaciones revelaron que existía un claro **sesgo** en la selección y comparación de las mujeres menopáusicas. En repetidas oportunidades se insistió en la imperiosa necesidad de que la terapia hormonal sustitutiva debería estar fundamentada en estudios prospectivos, randomizados y controlados con placebo<sup>3</sup>.

### ESTUDIOS PROSPECTIVOS, RANDOMIZADOS Y CONTROLADOS CON PLACEBO

En los últimos 30 años se han llevado a cabo numerosos estudios observacionales sobre el uso de estrógenos en mujeres menopáusicas. En general, los resultados de estos estudios sugerían que la administración de estrógenos disminuía drásticamente el riesgo de enfermedad coronaria<sup>17</sup>. Sin embargo, las reiteradas críticas al diseño de estas investigaciones<sup>1,3,9,16</sup> condujeron finalmente a la realización de estudios prospectivos, randomizados y controlados por placebo<sup>18-21</sup>.

El estudio conocido como HERS<sup>18</sup> fue la primera investigación en prevención secundaria, controlada por placebo, diseñada para evaluar el efecto de la terapia hormonal de reemplazo (Estrógenos y Progesterona) sobre la mortalidad por enfermedad coronaria y la frecuencia de infarto de miocardio no fatales. El estudio incluyó mujeres menopáusicas con enfermedad coronaria que fueron asignadas

aleatoriamente a recibir terapia sustitutiva o placebo. El período de seguimiento fue de 4 años con un post-Hoc análisis a los 6.8 años<sup>19</sup>. A pesar de una disminución de LDL-colesterol de 11% y un incremento de 10% de HDL-colesterol, el riesgo de enfermedad coronaria no fue diferente entre los dos grupos de mujeres menopáusicas. Mas aún, se observó un incremento en el número de eventos adversos en el primer año y una tendencia a la disminución de los mismos en los siguientes 3 años. El post-hoc análisis a los 6.8 años no confirmó estas dos tendencias<sup>19</sup>.

Los resultados del estudio HERS son concordantes, con la ausencia de efectos favorables de los estrógenos sobre la progresión de las lesiones ateroscleróticas de mujeres menopáusicas que recibieron estrógenos<sup>20</sup>. En efecto, estudios angiográficos coronarios, llevados a cabo antes y después de la administración de estrógenos o placebo durante 3.2 años, no demostraron cambios en la progresión de las lesiones coronarias. Contrariamente, los estudios con medicamentos lipolíticos, que reducen la incidencia de eventos coronarios, sí son congruentes con investigaciones que prospectivamente evaluaron el efecto de estos medicamentos sobre las lesiones coronarias<sup>21-23</sup>. En estas investigaciones, se encontró un enlentecimiento significativo en la progresión de las lesiones ateroscleróticas de las arterias coronarias. En consecuencia, los efectos clínicos demostrados en los estudios epidemiológicos deberían estar acompañados, de cambios favorables en el substratum anatomopatológico responsable.

Finalmente, la administración de estrógenos a mujeres menopáusicas, sin evidencias de enfermedad coronaria, puso de manifiesto que el riesgo de efectos adversos es definitivamente mayor que el posible beneficio. El estudio WHI recientemente concluido fue suspendido luego de un seguimiento de 5.2 años<sup>24</sup>. Esta investigación prospectiva y controlada con placebo, además de no demostrar beneficios en cuanto a mortalidad general, encontró que la terapia con estrógenos estuvo asociada con un mayor riesgo de cáncer de mama, accidentes cerebro-vasculares y embolia pulmonar. La conclusión fundamental de esta investigación es que, **la terapia sustitutiva de reemplazo**, no debe iniciarse ni tampoco debe continuarse como prevención primaria de la enfermedad coronaria aterosclerótica. Mas aún, los riesgos ya mencionados deben ser tomados en cuenta con relación a los posibles efectos beneficiosos, sobre la osteoporosis y sus consecuencias.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Gordon T, Kannel WB, Hjortland MC, McNamara PM. Menopause and coronary heart disease: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1978;89:157-166.
2. Robinson RW, Cohen WD, Higano N. Estrogen replacement therapy in women with coronary atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1958;48:95-100.
3. Barret-Connor E. Postmenopausal estrogen and prevention bias. *Ann Intern Med* 1991;115:455-456.
4. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *Ann Intern Med* 2000;133:933-941.
5. Manson JE, Martin KA. Postmenopausal hormone-replacement therapy. *N Eng J Med* 2001;345:34-40.
6. Furberg CD, Vittinghoff E, Davidson M, Herrington DM, Simon JA, Wenger NK, Hulley NS. Subgroup interactions in the Heart and Estrogen/Progestin Replacement: Lessons learned. *Circulation* 2002;105:917-922.
7. Barret-Connor E, Brown WV, Turner J, Austin M, Criqui MH. Heart disease risk factors and hormone use in postmenopausal women. *JAMA* 1979;241:2167-2169.
8. Wallace RB, Hoover J, Barret-Connor E, Rifkind MB, Hunninghake DB, Mackenthun A, Heiss G. Altered plasma lipid and lipoprotein levels associated with oral contraceptive and estrogen use: report from the Medications Working Group of the Lipid Research Clinics Program. *Lancet* 1979;2:112-115.
9. Wilson PWF, Garrison RJ, Castelli WP. Postmenopausal estrogen use, cigarette smoking and cardiovascular morbidity in women over 50. The Framingham Study. *N Eng J Med* 1985;313:1038-1043.
10. Stampfer MJ, Willett WC, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. A prospective study of postmenopausal estrogen therapy and coronary heart disease. *N Eng J Med* 1985;313:1044-1049.
11. Bush TL, Cowan LD, Barret-Connor E, Criqui MH, Karon JM, Wallace RB, Tyroler HA, Rifkind MB. Estrogen use and all-cause mortality: preliminary results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study. *JAMA* 1983; 249:903-906.
12. Stampfer MJ, Willett WC, Manson JE, Colditz GA, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten years follow-up from the Nurses' Health Study. *N Eng J Med* 1991;325:756-762.
13. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. The Nurses Health' S (1976-1992). *N Eng J Med* 1996;453:335-461.
14. Grodstein F, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE, Willett WC, Joffe M, Rosner B, Fuchs C, Hankinson SE, Hunter DJ, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal hormone therapy and mortality. The Nurses Health' S (1976-1994). *N Eng J Med* 1997;336:1769-1775.
15. Stampfer MJ, Manson JE, Hu FB, Rimm EB, Willett WC, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and life style. *N Eng J Med* 2000;343:16-22.
16. Barret-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991;265:1861-1867.
17. Manson JE. Postmenopausal hormone therapy and atherosclerotic disease. *Am Heart J* 1994;128:1337-1343
18. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary artery disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998;280:605-613.
19. Grady D, Herrington DM, Bittner V, Blumenthal R, Davidson M, for the HERS Research Group. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy. *JAMA* 2002;288:49-57.
20. Herrington DM, Reboussin DM, Bronishan KB, Sharp PC, Shumaker SA, Snyder TE, Furberg CD, Kolwachuck GJ, Stuckey TD, Rogers WJ, Givens DH, Waters D. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary artery atherosclerosis. *N Eng J Med* 2000;343:522-529.
21. Vogel RE. Hypolipidemic intervention and plaque stabilization. In: Topol EJ, et al ed. *Textbook of interventional cardiology*. 3<sup>ed</sup>. Philadelphia: W.B. Sanders, 1999:111-23.
22. Azen SP, Mack WJ, Cashin-hemphill L, Labree L, Shircore AM, Selzer RH, Blankernhorn DH, Hodis HN. Progression of coronary artery disease predicts clinical coronary event: long-term follow-up from the Cholesterol Lowering Atherosclerosis study. *Circulation* 1996;93:34-41.
23. Buchwald H, Matts JP, Fitch LL, Campos CT, Sanmarco ME, Amplatz K, Castaneda-Zuniga WR, Hunter DW, Pearce MB, Bissett JK. Changes in sequential coronary arteriograms and subsequent coronary events. *JAMA* 1992;268.1429-33.
24. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, Lacroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Jonhson KC, Kotchen JM, Ockene J. Writing Group for Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2002;288:321.

# EFECTO DE LA TERAPIA HORMONAL DE REEMPLAZO SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA EN LA MENOPAUSIA

**Belinda Hómez de Delgado\***, **Gloria Pino\*\***, **Gladys Maestre de Hómez\*\***.

\* Hospital Noriega Trigo (IVSS), Av. 22 c/68 # 67-81, Maracaibo. Venezuela. \*\*Universidad del Zulia. Departamento de Neurociencias, Maracaibo. Venezuela.

## RESUMEN

**Objetivo:** Determinar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal (TRH) sobre la función cognitiva en mujeres postmenopáusicas.

**Métodos:** Del registro de participantes en el "Estudio Maracaibo del Envejecimiento", se seleccionaron 72 mujeres menopáusicas, entre 55 y 79 años. Treinta y seis mujeres fueron tratadas con TRH combinada continua con estrógenos equinos conjugados (EEC) y acetato de medroxiprogesterona (AMP) durante un año, y 36 mujeres no recibieron TRH: controles, pareados. El grupo1: recibió EEC 0,625mg + AMP 2,5mg; el grupo2: EEC 1,25mg + AMP 5,0mg. A todas las mujeres se le aplicaron pruebas neuropsicológicas, antes y después del tratamiento.

**Resultados:** Al comparar cada grupo experimental y control consigo mismo al inicio y luego de 12 meses, se observaron cambios en el área de la memoria, especialmente acentuada en el grupo control. También se compararon las mediciones de cada grupo experimental con su respectivo grupo control luego de un año de la evaluación inicial, se observaron diferencias significativas a favor del grupo control 2 en las pruebas de memoria de reconocimiento, orientación y razonamiento .

**Conclusiones:** Los cambios en la función cognitiva, observados en esta muestra, no pueden ser atribuidos a la TRH.

**Palabras Clave:** Terapia de reemplazo, hormonas sexuales, menopausia, función cognitiva.

## ABSTRAC

**Objective:** to evaluate the effect of hormone replacement therapy (HRT) on cognitive function in posmenopausal women.

**Methods:** seventy two posmenopausal women aged 55-79 years were selected from the Aging Maracaibo Study. Thirty-six women were treated with combined continued HRT (conjugated equine estrogen-CEE plus medroxyprogesterone acetate-MPA) during one year: Group 1 were treated with CEE 0,625 mg plus MPA 2,5 mg; Group 2 were treated with CEE 1,25 mg plus MPA 5 mg. Thirty-six not treated women served as paired controls. Neuropsychological tests were performed in all women before and after treatment.

**Results:** after one year of treatment with any of the CEE/MPA regimens, no significant changes in memory, recognition, orientation and rationalization were noted as compared with paired control groups. Unexpectedly, in these controls, beneficial effects on cognitive parameters were observed.

**Conclusion:** HRT did not changed cognitive function after one year of follow-up in posmenopausal women.

**Key Words:** Hormone replacement therapy, sex hormones, menopause, cognitive function.

## INTRODUCCIÓN

El incremento en la expectativa de vida y una mayor proporción de mortalidad masculina, conlleva a que las mujeres menopáusicas constituyan un grupo de la población en incremento progresivo<sup>1</sup>, lo cual trae consigo la preocupación de cómo mejorar su calidad de vida. En función de este objetivo, numerosos estudios avalan la eficacia de la terapia hormonal de

reemplazo en la menopausia por su eficacia en la prevención de la osteoporosis<sup>2,3</sup>. Sin embargo, su efecto en el sistema nervioso central, específicamente en el área cognitiva, no se ha esclarecido de forma concluyente<sup>4-8</sup>.

Las investigaciones en animales de experimentación han mostrado que las hormonas ováricas pueden afectar la función neuropsicológica de diversas

Recibido: Octubre 2002; Aceptado: Mayo 2003

**Dirigir correspondencia a :** Dra: Belinda Hómez de Delgado; Hospital Noriega Trigo (IVSS), Av. 22 c/68 # 67-81, Maracaibo. Venezuela. Tlf / fax: 0261-7516022, belindahomez@hotmail.com

maneras; en forma aguda regulando los niveles de neurotransmisores en especial de la acetilcolina (involucrada en procesos de aprendizaje y memoria) por efecto directo de los estrógenos sobre la acetilcolintransferasa<sup>9</sup>. Así mismo existe evidencia que sugiere que los estrógenos incrementan la síntesis de serotonina (neurotrasmisor importante en el estado anímico) vía inhibición de la monoaminoxidasa<sup>10</sup>; en contraste, la progesterona incrementa la actividad de dicha enzima<sup>11</sup>, lo cual puede predisponer a cambios negativos del estado anímico. A largo plazo, las hormonas ováricas pueden modificar la función cerebral modulando la formación de nuevas sinapsis excitatorias, esto se basa en los resultados de estudios in vitro donde se ha mostrado que los estrógenos incrementan la densidad dendrítica en las células piramidales de la región CA1 del hipocampo de ratas ovariectomizadas luego de 24-72 horas de su administración aguda, pero cuando la progesterona es administrada, inicialmente se mantiene el efecto proliferativo; sin embargo, al cabo de 8 horas la densidad dendrítica retorna rápidamente a sus niveles basales<sup>12</sup>. Interessantemente, un estudio realizado más tarde en ratas ovariectomizadas, mostró correlación entre estos cambios de la estructura neuronal y las diferencias en los resultados de las pruebas de memoria cuando se administró estrógenos y seguidamente un progestágeno<sup>13</sup>. Estos resultados soportan la hipótesis de un efecto deletéreo directo de los progestágenos sobre el funcionamiento cognitivo.

Dichas hormonas también modifican de diversas maneras el proceso de aterosclerosis bien induciendo cambios en el patrón lipídico<sup>14</sup>, o interviniendo en el proceso de isquemia cerebral<sup>15</sup>. Algunos estudios clínicos han mostrado que el suplemento hormonal en la menopausia está asociado con la preservación o mejoría de la función cognitiva<sup>6,7,16,17</sup>; sin embargo, los resultados varían según el subtipo de prueba cognitiva analizada. Así, mientras unos autores reportan mejoría en la memoria verbal<sup>16,17</sup>, otros encuentran cambios favorables en el lenguaje y razonamiento abstracto<sup>6</sup>. Algunos únicamente observan cambios en la memoria visual<sup>7</sup>, mientras que otros no observan beneficios en ninguna de las áreas del funcionamiento cognitivo<sup>5,8</sup>. El esclarecimiento del efecto real de las hormonas ováricas sobre la función cognitiva, entre mujeres menopáusicas sanas, se ha visto obstaculizado debido a los múltiples factores que pueden influir en los resultados de los estudios conducidos. Las diferentes metodologías utilizadas, la duración de las investigaciones, la diversidad de preparados y

dosis de estrógenos usados, así como su asociación o no con progesterona y el tipo de pruebas neuropsicológicas empleadas, son algunos de los aspectos que pueden explicar la inconsistencia de los hallazgos reportados.

Considerando las divergencias antes mencionadas, nos propusimos realizar un estudio caso-control, con el objeto de evaluar el efecto de la terapia de reemplazo hormonal en la menopausia sobre la función cognitiva, utilizando estrógenos y progesterona a diferentes dosis.

## MÉTODOS

**Muestra:** El “Estudio Maracaibo del Envejecimiento” es una investigación prospectiva longitudinal que se lleva a cabo desde 1.998 en la Parroquia Santa Lucia de Maracaibo, el cual se encarga de investigar la relación existente entre el envejecimiento y diferentes áreas de la salud; como son, la función cardiovascular, el estado nutricional y las condiciones neuropsiquiátricas y neuropsicológicas. Todos los lugares de la Parroquia fueron visitados y los individuos de 55 años o más fueron invitados a participar en el estudio. A cada sujeto se le explicó los exámenes y valoraciones que se realizarían como parte del mismo, luego de lo cual otorgaron su consentimiento para participar en él, cuando existían dudas acerca de la competencia para otorgar dicho consentimiento, este fue obtenido de un familiar cercano. Del registro de participantes del “Estudio Maracaibo del Envejecimiento”, se seleccionaron 61 mujeres menopáusicas, entre 55 y 79 años, con nivel educativo y tiempo transcurrido desde la menopausia similar (para evitar las diferencias que pudieran resultar por el desigual efecto neurotrófico de la TRH), con útero y ovarios intactos, que no hubiesen recibido terapia hormonal de reemplazo en los últimos 6 meses. Las mujeres eran por lo demás sanas, excluyéndose del estudio todas aquellas que por evaluación clínica, bioquímica o estudios de imágenes presentaran cáncer, enfermedad tromboembólica, hepatopatía activa, patología mamaria, hiperplasia endometrial, traumatismo craneal severo, retardo mental, demencia, depresión, accidente cerebrovascular o diabetes. Luego de obtener el consentimiento para participar en este brazo de la investigación que incluía la posibilidad de recibir reemplazo hormonal, se dividieron aleatoriamente en dos grupos que debían recibir tratamiento con estrógeno y progesterona en forma continua, a diferentes dosis, por el curso de un año (Grupos Experimentales 1 y 2). De la misma fuente mencionada, se tomaron 61 sujetos que formarían parte del grupo control,

asignándose un control pareado por edad y nivel educativo a cada sujeto estudio, manteniéndose sin terapia sustitutiva por el mismo período de tiempo.

**Evaluación neuropsicológica:** A todas las mujeres se les aplicó una serie de pruebas neuropsicológicas<sup>18</sup>, que evalúan funciones intelectuales típicamente afectadas en los cuadros demenciales. Dichas pruebas se realizaron al inicio y al cabo de 12 meses de la investigación. Las áreas evaluadas fueron:

#### 1.-**Memoria:**

##### 1.1.- **Memoria Verbal:**

Consiste en la capacidad de reproducir material recientemente aprendido (Memoria Inmediata), así como almacenar información nueva y recordarla a corto plazo, con y sin ayuda (Memoria Mediata), y al cabo de un período de tiempo más prolongado (Memoria Tardía). Se utilizó una versión de la Prueba de Recuerdo Selectivo<sup>19</sup>, que consiste en proporcionar al sujeto 12 palabras sin relación entre sí. Después se le pide a la paciente que recuerde la lista de palabras que se le dijeron al inicio de la prueba, repitiéndole luego de cada intento las palabras que no ha dicho, hasta que sea capaz de recordar la lista completa en un máximo de 6 intentos. En una segunda parte de la prueba, 15 minutos más tarde, se solicita a la paciente que repita la lista de palabras dada inicialmente. De esta pruebas se derivan los índices de memoria total, almacenamiento a largo plazo, memoria a largo plazo, consistencia del reconocimiento a largo plazo, memoria mediata y memoria de reconocimiento.

##### 1.2.-**Memoria no verbal:**

Consiste en la capacidad para recordar estímulos geométricos. Una versión de múltiple escogencia del test de retención visual de Benton<sup>20</sup>, que utiliza 10 figuras de la forma D de esta prueba, que el sujeto debe observar por 10 segundos y luego reconocer cada una de las figuras entre tres distractores.

##### 1.3.-**Orientación:**

Consiste en la capacidad para orientarse en tiempo y espacio. Se utilizaron diez ítems del examen de estado mental denominada Mini-Mental<sup>21</sup>.

#### 2.-**Habilidades constructivas:**

Consiste en la capacidad para percibir y reproducir figuras geométricas. Se utilizan dos pruebas, el test de Dibujo de Rosen<sup>22</sup> donde se deben copiar 5 diseños de dificultad creciente y 10 ítems tomados de la Prueba de Retención Visual de Benton<sup>20</sup>, en la cual el sujeto debe parear el dibujo con una de cuatro alternativas.

#### 3.-**Lenguaje:**

Consta de varias subpruebas:

- Identificación: Consiste en la capacidad para nombrar objetos mostrados. En esta prueba se

toman 15 ítems de la prueba de Denominación de Boston<sup>23</sup> y la persona debe ser capaz de reconocerlos por su nombre.

- Fluidez verbal: Esta prueba evalúa la capacidad para encontrar palabras. Tomada de la prueba de Asociación Controlada de Palabras<sup>24</sup>, en ésta, la persona debe nombrar en un minuto tantas palabras como sea posible comenzando con las letras P, A y F.
- Fluidez de categorías: Al igual que la anterior, evalúa la capacidad para encontrar palabras y es tomada de la prueba Asociación Controlada de Palabras. En ésta el sujeto debe nombrar en un minuto tantas palabras como le sea posible de las categorías animales, alimentos o prendas de vestir.
- Comprensión: Consiste en la capacidad para comprender el contenido de las preguntas formuladas. Para llevarla a cabo se utilizan 8 ítems de la prueba de Afasia de Boston<sup>25</sup>, sólo se requiere respuestas de si o no a preguntas relativamente sencillas.
- Repetición: Consiste en evaluar la capacidad para repetir una información dada. Se solicita la repetición de 8 frases tomadas de la prueba de Afasia de Boston.

#### 4.-**Razonamiento Abstracto:**

Consiste en la capacidad para realizar análisis de relaciones, formación de conceptos verbales y pensamiento lógico.

El área de razonamiento verbal fue tomada de la escala de inteligencia de Weschler para adultos (WAIS/R)<sup>26</sup>. Se solicita que el individuo identifique semejanzas relevantes entre pares de objetos. Para el área de razonamiento no verbal se usó la prueba de igualdades y desigualdades tomada de la Escala de Demencia de Mattis<sup>27</sup>, en la cual la persona debe seleccionar entre tres ítems los dos que son iguales, durante ocho intentos y luego debe identificar el elemento diferente.

#### 5.- **Atención:**

La prueba de atención en su versión de letras (TMX) está constituida por 100 trios de letras dentro de los cuales el paciente debe tachar solo la combinación TMX la cual aparece 20 veces, 5 veces en cada cuadrante de la prueba. La otra versión tiene el mismo procedimiento pero la instrucción es tachar un rombo el cual deberá identificar entre otras figuras geométricas similares<sup>28</sup>.

#### 6.- **Administración de la terapia hormonal:**

Las 61 mujeres fueron asignadas al azar a cada uno de los grupos; el tratamiento fue una combinación de estrógeno (EEC) y progesterona (AMP), administrados en forma de terapia combinada continua. Las pacientes se mantuvieron en el grupo

asignado hasta el final de la evaluación. Los grupos fueron los siguientes:

**Grupo 1 :** (EEC) 0,625mg + (AMP) 2,5mg diario, vía oral.

**Grupo 2:** (EEC)1,250mg + (AMP) 5,0mg diario, vía oral.

Los medicamentos fueron entregados mensualmente a las participantes a quienes se les solicitaba que los retiraran personalmente, con el objeto de realizar una evaluación clínica y a la vez corroborar su deseo de continuar en el estudio y con ello validar el cumplimiento del tratamiento hormonal. En el curso de los 12 meses que recibieron tratamiento, 15 mujeres se excluyeron por sangrado genital, 5 por enfermedades intercurrentes, 3 por congestión mamaria severa y 2 por tromboflebitis. Al mismo tiempo fueron excluidos del estudio sus controles pareados. De tal manera que se mantuvieron hasta la culminación del estudio un total de 72 mujeres, 36 de ellas ubicadas en los grupos experimentales ( 14 en el "grupo 1" y 22 en el "grupo 2") y otras 36 mujeres distribuidas en sus respectivos grupos controles. El período de selección y tratamiento de los sujetos estuvo comprendido entre el 15 de enero de 1.999 y el 15 de julio del 2.000.

#### 7.- Análisis Estadístico:

La diferencia entre la frecuencia observada y la esperada para las variables estado civil y tiempo transcurrido desde la menopausia, se estableció a través de la prueba Chi cuadrado. Los resultados se presentan en promedio±desviación standard. Para realizar las comparaciones intragrupo antes y después de tratamiento, así como para comparar los sujetos de cada grupo experimental con sus respectivos controles pareados luego de un año del estudio, se utilizó la T de Wilcoxon para muestras relacionadas, y para las comparaciones entre los grupos experimentales 1 y 2 se utilizó la prueba U de Mann-Whitney. La significancia estadística se estableció en un valor de  $p < 0.05$ .

## RESULTADOS

En la muestra definitiva se incluyeron 72 mujeres menopáusicas sanas, todas provenientes de la parroquia Santa Lucía de Maracaibo, con promedio de edad de  $63,16 \pm 5,9$  años y nivel educativo de  $5,8 \pm 3,11$  años. Las muestras y sus controles fueron homogéneas ( $\chi^2 = 3,641$ ; n.s) con respecto a edad, nivel educativo y tiempo transcurrido desde la menopausia (Tabla 1).

Con el objeto de evaluar la homogeneidad de la muestra seleccionada, se comparó el desempeño de las pruebas neuropsicológicas (donde se evaluó memoria, orientación, razonamiento, lenguaje,

**Tabla 1. Características generales de la muestra estudiada.**

	Grupo Experim. I (n=14)	Grupo Control I (n=14)	Grupo Experim. II (n=22)	Grupo Control II (n=22)
Edad (años)	62,4 ± 6,5	58,2 ± 2,0	63,5 ± 6,6	67,4 ± 5,4
Educación (años)	6,5 ± 3,8	6,2 ± 2,0	5,1 ± 2,7	5,6 ± 3,4
Menopausia (fr)				
5 a 10 años	4,0	8,0	3,0	4,0
Más de 10 años	10,0	6,0	19,0	18,0

habilidades constructivas y atención) en los sujetos de los grupos experimentales con sus controles, así como entre ambos grupos experimentales antes de iniciar el tratamiento, no mostrando cambios significativos en las diferentes áreas estudiadas, salvo en el índice de repetición del área del lenguaje, en el grupo experimental 2 cuando fue comparado con su respectivo grupo control, por lo que se consideró innecesario mostrar dichos resultados.

Con la finalidad de analizar el efecto del tratamiento hormonal en el curso del estudio, realizamos comparaciones de los resultados de cada una de las pruebas neuropsicológicas antes mencionadas, al inicio del estudio y después de un año de tratamiento para cada grupo experimental (1 y 2) y de la misma manera se procedió con cada grupo control (1 y 2), observando cambios fundamentalmente en el área memoria, las cuales se evidenciaron en los cuatro grupos, siendo más numerosas en los grupos experimental y control 2. (Tabla 2 y 3).

Sin embargo, cuando se comparó cada grupo experimental con su respectivo grupo control luego de un año, sólo se observaron diferencias significativas entre el grupo experimental 2 y su grupo control en las pruebas de memoria de reconocimiento, orientación y razonamiento abstracto no verbal, siendo dicha diferencia a favor del grupo control (Tabla 4). En el resto de las pruebas no se observaron diferencias por lo que no se muestran los resultados. A fin de evaluar el efecto dosis de la medicación utilizada en ambos grupos experimentales, se compararon los promedios de estos dos grupos experimentales en el área de la memoria, orientación, razonamiento, lenguaje, habilidades constructivas y atención; luego de tratamiento hormonal, evidenciándose la ausencia de diferencias entre ambos grupos, de manera que no se encontró efecto diferencial entre las dos dosis utilizadas, por ello no mostramos dichos resultados.

**Tabla 2. Parámetros del área memoria obtenidos en el grupo 1: EEC 0,625mg + AMP 2,50mg; antes y después del tratamiento.**

Prueba	Grupo Experimental 1 (n=14)		Grupo Control 1 (n=14)	
	Antes	Después	Antes	Después
Memoria Total	40,21 ± 9,95	44,21 ± 9,00	40,93 ± 10,01	40,07 ± 8,69
Almacenamiento a Largo Plazo	28,07 ± 10,94	33,71 ± 11,98*	30,47 ± 13,94	32,64 ± 12,68
Memoria a Largo Plazo	27,79 ± 13,69	31,07 ± 11,47	27,93 ± 13,82	29,43 ± 12,82
Consistencia del Recomendación a Largo Plazo	19,00 ± 11,09	30,14 ± 12,04*	18,93 ± 13,84	22,71 ± 13,39
Mediata	5,71 ± 2,33	6,36 ± 2,44	5,80 ± 1,97	7,00 ± 2,08 **
Reconocimiento	10,14 ± 2,74	10,29 ± 1,77	11,00 ± 1,46	10,86 ± 1,70
Memoria no Verbal	6,85 ± 2,70	7,62 ± 2,84	6,93 ± 1,83	7,21 ± 2,04

\*p &lt; 0.05 antes vs después \*\*p &lt; 0.05 antes vs después

**Tabla 3. Parámetros del área memoria obtenidos en el grupo2: EEC 1,25mg + AMP 5,0mg; antes y después del tratamiento.**

Prueba	Grupo Experimental 2 (n=22)		Grupo Control 2 (n=22)	
	Antes	Después	Antes	Después
Memoria Total	37,36 ± 7,44	41,14 ± 8,42	33,67 ± 8,44	40,41 ± 8,42**
Almacenamiento a Largo Plazo	25,18 ± 10,86	31,27 ± 13,56*	22,95 ± 11,47	32,91 ± 8,83**
Memoria a Largo Plazo	22,36 ± 9,82	28,00 ± 11,76*	19,10 ± 10,35	29,23 ± 9,05**
Consistencia del Recomendación a Largo Plazo	14,82 ± 8,11	24,64 ± 13,35*	11,00 ± 8,78	22,05 ± 9,95**
Mediata	5,36 ± 2,01	6,77 ± 2,05*	5,00 ± 1,73	5,95 ± 1,76
Reconocimiento	10,14 ± 1,86	10,36 ± 1,62*	9,86 ± 2,22	11,18 ± 1,22**
Memoria no Verbal	5,95 ± 1,86	7,68 ± 1,62*	5,81 ± 1,91	7,05 ± 1,70**

\*p &lt; 0.05 antes vs después \*\*p &lt; 0.05 antes vs después

**Tabla 4. Comparación de Área Memoria, Orientación y Razonamiento en el grupo 2 después del tratamiento.**

Prueba	Grupo Experimental 2 (n=22) Después	Grupo Control 2 (n=22) Después
Memoria de Reconocimiento	10,36 ± 1,62	11,18 ± 1,22*
Orientación	7,64 ± 1,36	8,86 ± 1,96*
Razonamiento no Verbal	11,95 ± 2,19	13,62 ± 1,66*

\*p &lt; 0.05

## DISCUSIÓN

En nuestra investigación se planteó un diseño caso-control de manera que fuera posible evaluar el efecto de las diferentes dosis de la combinación EEC + AMP en la menopausia durante un año de tratamiento. En este estudio se encontró que los grupos experimentales 1 y 2 de mujeres tratadas con estrógenos y progesterona a diferentes dosis, mostraron mejoría significativa en las pruebas que evalúan memoria verbal y visual; sin embargo, dichos cambios se observaron igualmente en el grupo control, por lo que en esta muestra no es atribuible al efecto hormonal, sino que se presume sean debidas al aprendizaje de las pruebas.

Ditkoff y colaboradores<sup>5</sup>, en un grupo de 36 mujeres con menopausia quirúrgica, asintomáticas, que recibieron estrógenos solos sin progesterona concomitante, reportaron mejoría del estado anímico pero sin cambios cognitivos, de la misma que en nuestro estudio en el que tampoco se evidenciaron modificaciones en el área cognitiva.

De igual forma, Binder y colaboradores fallaron en encontrar diferencias significativas en las pruebas de memoria verbal, visual y atención en 81 mujeres menopausicas tratadas durante nueve meses con la combinación EEC 0,625mg/d más progesterona trimestral comparadas con placebo.<sup>29</sup>

El estudio controlado, doble ciego, aleatorizado, recientemente publicado en el que se evaluó el efecto de los estrógenos más progesterona sobre el funcionamiento cognitivo global en 4352 mujeres menopausicas; mostró resultados similares al nuestro, ya que de las 122 mujeres que presentaron un deterioro de la función cognitiva luego de 4 años de seguimiento, 63 pertenecían al grupo estudio y 59 al grupo placebo, por lo que concluyeron que esta combinación no tuvo un efecto protector.<sup>30</sup>

Existen varios estudios controlados donde se observa respuesta favorable en algunas de las pruebas del funcionamiento cognitivo con terapia estrogénica en

la menopausia, entre ellos podemos mencionar los de Sherwin<sup>16</sup>, así como los realizados por la misma autora junto a Phillips<sup>17</sup> en mujeres con menopausia quirúrgica realizada en edades comprendidas entre 45 y 48 años, en los que muestra mejoría especialmente en el área de la memoria verbal, distinto al nuestro donde no se observó cambios en ninguna de las pruebas de memoria. Las diferencias entre estos trabajos y el nuestro podríamos explicarlas por la influencia de varios factores: Primero, la edad de las mujeres y el tiempo de transcurrida la menopausia para el momento en que fue realizado el estudio; ya que las mujeres que participaron en los estudios de la Dra. Sherwin tenían edades promedio menores a las nuestras y además recientemente menopáusicas, mientras que en nuestro estudio se incluyeron mujeres con promedio de 63 años de edad y un periodo de tiempo de haber transcurrido la menopausia de 5-10 años ó más. Consideramos la hipótesis que tal vez la ausencia prolongada del efecto trófico de las hormonas ováricas pudiera estar influenciando la capacidad de revertir el deterioro de las funciones cognitivas con la terapia hormonal de reemplazo en nuestro grupo de estudio. Segundo, la diferencia en los regímenes de terapia hormonal utilizados, ya que mientras los estudios mencionados utilizan únicamente estrógenos en forma de diversos preparados y vías de administración, nuestro estudio se realizó con una combinación de estrógeno y progesterona, lo cual podría explicar nuestras divergencias, basados en los resultados de los trabajos realizados por Gould<sup>12</sup>, quienes reportaron que la formación de nuevas sinapsis es inducida por estrógenos e inhibida por la progesterona. Tercero, el alivio de los síntomas vasomotores y mejoría del estado de ánimo logrado con la terapia estrogénica en la perimenopausia en las pacientes de los trabajos señalados, pudiera estar modificando la respuesta en las pruebas cognitivas<sup>31</sup>. También podemos citar el trabajo de Duka y colaboradores<sup>32</sup>, quienes en 19 usuarias de estrógenos transdérmicos por un periodo de tres semanas de tratamiento reportaron respuesta favorable de los estrógenos sobre la memoria y habilidades construccionales. Similares a estos son los resultados del estudio publicado por Wolf y colaboradores<sup>33</sup> quienes utilizaron estrógenos transdérmicos durante dos semanas. Sin duda, los resultados favorables mostrados en estos trabajos son debido al efecto agudo de los neurotransmisores, pero quizás a largo plazo se produzca adaptación a este mecanismo y por ello en un estudio de un año de duración como el nuestro, este efecto ya no esté presente.

Se concluye que los resultados divergentes en los estudios que evalúan la función cognitiva en la menopausia pueden reflejar aplicación de distintas metodologías, diversidad de pruebas psicométricas usadas para evaluar la función cognitiva o diferencias en los regímenes utilizados en la terapia durante la menopausia; sin embargo, dados los múltiples mecanismos neuroquímicos, neurotróficos y vasculares a través de los cuales los estrógenos pudieran beneficiar el funcionamiento cognitivo y considerando las repercusiones que en materia de salud pública pudieran tener tales investigaciones, resulta imperiosa la necesidad de continuar realizando estudios controlados, con muestras numerosas, utilizando estrógenos solos y combinados con progesterona, por períodos prolongados de tiempo que permitan aclarar el efecto de la terapia hormonal de reemplazo en la menopausia sobre el sistema nervioso central.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. US Bureau of the Census, International Program Center, International Data Base, 1997.
2. Lindsay R, Hart DM, Forrest C, Baird C: Prevention of spinal osteoporosis in oophorectomised women. *Lancet* 1980; ii:11151-11154.
3. Felson DT, Zhang Y, Hannan MT, Kiel DP, Wilson PW, Anderson J. The effect of postmenopausal estrogen therapy on bone density in elderly women. *N Engl J Med* 1993;329:1141-1146.
4. Sherwin BB: Estrogen and /or androgen replacement therapy and cognitive functioning in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1988; 13:345-357.
5. Ditkoff EC, Gary WG, Cristo M, Lobo RA. Estrogen improve psychological function in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1991;78:99-105.
6. Jacobs DM, Tang MX, Stern Y., Sano M, Marder K, Bell KL, Schofield P, Dooneief G, Gurland B, Mayeux R: Cognitive function in nondemented older women who took estrogen after menopause. *Neurology* 1998;50:368-373.
7. Resnick SM, Metter E, Zonderman AB. Estrogen replacement therapy and longitudinal decline in visual memory. A possible protective effect? *Neurology* 1997;49:1491-1497.
8. Barret-Connor E, Kritz Silverstein D. Estrogen replacement therapy and cognitive function in older women. *JAMA* 1993;269:2637-2641.
9. Bartus RT, Dean RL, Beer B, Lipa AS. The cholinergic hypothesis of memory dysfunction. *Science*. 1982; 217: 208-417.
10. Luine VN, Mc Ewen BS. Effect of oestradiol on turnover of type A monoamine oxidase in brain. *J Neurochem* 1977;28:1221-1227.

11. Halozbauer M, Yondin MB. The oestrous cycle of monoamine oxidase activity. *Br J Pharmacol* 1973;48:600-608.
12. Gould E, Woolley CS, Frankfurt M, Mc Ewen BS. Gonadal steroids regulate dendritic spine density in hippocampal pyramidal cells in adulthood. *J Neurosci* 1990;10:1286-1291.
13. Sandstorm NJ, Williams CL. Memory retention is modulated by acute estradiol and progesterone replacement. *Behav Neurosci* 2001;115:384-393.
14. Applebaun-Bowden D, McLean P, Steinmetz A: Lipoprotein, apolipoprotein and lipolytic enzyme changes following estrogen administration in postmenopausal women. *J Lipid Res* 1989;30:1895-1906.
15. Paganini-Hill A, Ross RK, Henderson BE. Post menopausal oestrogen treatment and stroke: A prospective study. *BMJ* 1988;297:519-522.
16. Sherwin BB, Phillips S. Estrogen and cognitive functioning in surgically menopausal woman. *Ann NY Acad Sci* 1990;592:474-475.
17. Phillips S, Sherwin BB. Effects of estrogen on memory function in surgically menopausal women. *Psychoneuroendocrinology* 1992;17:485-495.
18. Stern Y, Andrews H, Pittman J, Sano M, Tatemichi T, Lantigua R. Diagnosis of dementia in heterogeneous population. *Arch Neurol* 1992;49:453-460.
19. Buschke H, Fold PA. Evaluating storage, retention and retrieval in disorder memory and learning. *Neurology* 1974;24:1019-1025.
20. Benton AL. The visual retention test. New York NY. The Psychological Corp. 1955.
21. Folstein MF, Folstein FE, Mc Hugh PR. Mini Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients of the clinical. *Psychiatr Res* 1975;12:189-198.
22. Rosen W. The Rosen drawing test. Bronx, N.Y. Veterans Administration Medical Center, 1981.
23. Kaplan E, Goodglass H, Wientraub S. Boston Naming Test. Philadelphia, PA. Lea & Febiger, 1983.
24. Benton AL, Hamsher K de S. Multilingual aphasia examination. Iowa City, Iowa. University of Iowa. Revised Manual, 1978.
25. Goodglass H, Kaplan D. The assessment of aphasia and related disorders. 2° Ed. Philadelphia PA. Lea & Febiger Odessa FL, 1983.
26. Weschler D. Weschler adult intelligence scale revised. New York NY: The Psychological Corp, 1981.
27. Mattis S. Mental status examination for mental syndrome in the elderly patient. En Bellak L, Karasu TB, eds. *Geriatric Psychiatry*. New York, N.Y. Grune Stratton. 1976:77-121.
28. Diller, L; Ben-Yishay, Y; Gerstman, LJ Studies in cognition and rehabilitation in hemiplegia (Rehabilitation Monograph. No 50) New York, New York University Medical Center Institute of Rehabilitation Medicine, 1974.
29. Binder EF, Schechtman KB, Birge SJ, Williams DB; Koher WM. Effects of hormone replacement therapy on cognitive performance in elderly women. *Maturitas* 2001;38:137-146.
30. Rapp S, Espeland M, Shumaker S, Henderson V, Brunner M, Manson R, Gass M, Stefanick M, Lane D, Hays J, John K, Coker H, Dailey H, Bowen D. Effect of Estrogen plus progestin on global cognitive function in postmenopausal women. *Women's Health Initiative Memory Study: A Randomized Controlled Trial*. *JAMA*. 2003; 289:2663-2672.
31. Raskin A, Friedman AS, DiMascio A. Cognitive and performance deficits in depression. *Psychopharm Bull* 1982;18:196-202.
32. Duka T, Tasker R, Mc Gowan JF. The effects of 3 week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy women. *Psychopharmacology* 2000; 149:129-139.
33. Wolf OT, Kudielka BM, Hellhammer DH, Torber S, McEwen BS, Kirschbaum C. Two weeks of transdermal estradiol treatment in postmenopausal elderly women and its effect on memory and mood: verbal memory changes are associated with the treatment induced estradiol levels. *Psychoneuroendocrinology* 1999;24:727-741.

# glucovance

metformina / glibenclamida

**Máximo control en una sola tableta**

↳ Ingeniería farmacológica: cada comprimido tiene una matriz de metformina que contiene partículas micronizadas de glibenclamida

↳ Reduce a la mitad la cantidad de comprimidos ingeridos diariamente

↳ Menor posibilidad de abandono u olvido del tratamiento, asegurando la toma de los dos agentes en una sola tableta

↳ Menores efectos adversos



**En el tratamiento de la diabetes tipo 2**



## Beneficios consistentes a corto y a largo plazo

- Su adición a la insulino-terapia rompe el círculo vicioso de la resistencia a la insulina
- Como terapia combinada disminuye:
  - Los requerimientos diarios de insulina
  - Los niveles de Hb1AC
  - La glicemia diaria
- Disminuye la mortalidad en los pacientes con DM tipo 2
- Previene los trastornos cardiovasculares
- Evidentes beneficios metabólicos y hematológicos



## Glucophage

Metformina 500 / 850 mg

**El Estándar de Oro en el Tratamiento de la Diabetes Tipo 2**



## Euthyrox®

Levotiroxina sódica

50 / 100 mcg

EL TRATAMIENTO PRECISO

### Precisión

Concentraciones exactas que aseguran la posología recomendada

### Estabilidad

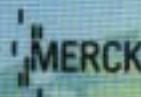
Garantizada por MERCK

Brindando máxima confianza y seguridad

**La dosis exacta para cada paciente**



Este aviso ha sido aprobado por la Farmacéutico Patrocinante y el Asesor Médico de MERCK S.A. Caracas. Para mayor información favor comunicarse a través del 0-800-merckve (0-900-6372583) o visite nuestra página Web [www.merck.com.co/mven](http://www.merck.com.co/mven)



# Avandia®

Rosiglitazona

En la DIABETES la Terapia del futuro ahora...

- ▼ Vence la resistencia a la insulina (1,2)
- ▼ Exclusivo mecanismo de acción (3)
- ▼ Mejora el control de la glicemia por periodos prolongados (4,5)
- ▼ Buen perfil de seguridad (6)

**Comodidad Posológica** Una sola toma al día



Referencias:  
1. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Overview of 6 years' of therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44:1246-1254. 2. Patel J, Miller E & Patwardhan R. Rosiglitazone (BB1-0603) monotherapy has significant glucose lowering effect in type 2 diabetic patients. *Diabetes* 1998; 47 (Supplement 1):A17. 3. Faldutem B & Salzman A. Rosiglitazone is effective in poorly controlled type 2 diabetes patients. 5th Annual Meeting of the European Association for the Study of Diabetes, Jerusalem, Israel, 17-22 September 2000; Poster 863. 4. Fonseca VA, Brown N & Salzman A. Once-daily rosiglitazone (RSG) in combination with metformin (ME) effectively reduces hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 1999; 48 (Supplement 1):A100. 5. Data on file, 2001. 6. Patel J, Wilson WM & Herrman P. Rosiglitazone (RSG) decreases insulin resistance (IR) and improves beta-cell function (BCF) in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocrine Society 8th Annual Meeting: Program and Abstracts* 1999; 43rd Abstract P3-113.

Materia revisada y aprobada por Dirección Médica y Farmacología Patrocinadora de GlucoSantrol® Inc. Mayor información en Dirección Médica de GlucoSantrol® Inc. Venezuela C.A. Calle La Guatima, s/d Las Flores, piso 3, Casca, Caracas, telef. 0212-9638773. Venezuela, Avandia 4 mg 3 L.T. 31.446 - Avandia 5 mg 3 L.T. 31.448.