

La influencia del tratamiento hormonal sustitutivo en la lipoproteína (a), la coagulación y la fibrinólisis

A. Estellés*, C. Falcó** y J. Gilabert-Estellés**

*Centro de Investigación y **Centro Maternal. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

La menopausia supone un estado de disminución estrogénica que origina una serie de cambios, tanto en el perfil lipídico como en el flujo sanguíneo y en la hemostasia, que pueden favorecer el desarrollo de la enfermedad cardiovascular¹⁻³.

Las modificaciones que se observan en la menopausia debidas al déficit de estrógenos se pueden corregir, al menos parcialmente, con la administración de estrógenos, es decir, con la terapia hormonal sustitutiva (THS). Por ello, en los últimos años se ha investigado el papel de dicha terapéutica a distintos niveles. En primer lugar, se han valorado las modificaciones que la THS produce sobre el perfil lipídico, el flujo vascular y la hemostasia. En segundo lugar, el papel de dicha terapia en la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y, por último, se han realizado estudios en relación con la prevención secundaria en aquellas mujeres que ya tenían enfermedad cardiovascular establecida.

El aumento de riesgo de enfermedad isquémica coronaria en la mujer posmenopáusica puede deberse a diversos mecanismos^{1,4,5}, entre los que se podrían incluir el incremento del índice de masa corporal, aumento de glucosa, modificaciones de las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas, aumento de la presión arterial y alteraciones del sistema hemostático. Desde hace tiempo se conoce que las modificaciones del sistema hemostático, debido tanto a hipercoagulabilidad como a hipofibrinólisis, pueden desempeñar un papel importante en la patogenia de la enfermedad coronaria.

En la posmenopausia se ha descrito la existencia de una hipercoagulabilidad que se manifiesta por un aumento de las concentraciones de los factores

de la coagulación, como el factor VII y el fibrinógeno⁶. Por otra parte, se ha detectado una disfunción de la pared vascular que conlleva una disminución de la síntesis de óxido nítrico, lo cual contribuye a un aumento de la agregación plaquetaria.

La menopausia conlleva cambios lipídicos adversos, caracterizados por un aumento de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y una disminución de las de alta densidad (HDL) y se han observado, además, concentraciones altas de lipoproteína (a) [Lp(a)]⁷⁻¹⁰. Se ha descrito una asociación entre las concentraciones aumentadas de Lp(a) y el proceso aterosclerótico. Además, el exceso de Lp(a) podría inducir una disminución de la actividad fibrinolítica y, por tanto, favorecer la trombosis. Hoy día se acepta que el aumento de Lp(a) es un factor de riesgo independiente de la enfermedad vascular.

Nuestro grupo de trabajo ha realizado un estudio sobre la influencia de la THS en la mujer postmenopáusica valorando el sistema fibrinolítico, los inhibidores de la coagulación y las concentraciones de Lp(a)⁷. En relación con los inhibidores de la coagulación, en la posmenopausia existe un aumento de las concentraciones de proteína S y proteína C, lo cual podría compensar, al menos en parte, el incremento de algunos factores de la coagulación. En relación a la fibrinólisis, hemos observado que en la mujer posmenopáusica existe una hipofibrinólisis, debido fundamentalmente a un aumento de las concentraciones del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1). Por otra parte, también hemos encontrado un aumento de las concentraciones de Lp(a), como han descrito otros autores³. Dicho incremento de Lp(a), junto con la disminución de la fibrinólisis y el aumento de los factores de coagulación, podría contribuir al aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular que se ha descrito en la mujer posmenopáusica.

Correspondencia: Dra. A. Estellés.
Centro de Investigación. Hospital La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia.
Correo electrónico: estelles_amp@gva.es

La terapia estrógenica de sustitución tiene múltiples efectos. En relación con los efectos positivos, se ha indicado que mejora los síntomas climatéricos, previene las enfermedades crónicas como la osteoporosis, puede prevenir la coronariopatía^{11,12} y la enfermedad de Alzheimer. Por contra, en las mujeres que siguen THS se ha descrito un ligero aumento del riesgo del tromboembolismo venoso¹³⁻¹⁷.

Una de las principales dificultades en la evaluación de los resultados de los estudios que relacionan la THS con el sistema hemostático es que los ensayos publicados suelen tener un tamaño muestral reducido y, además, se han realizado con distintos tipos de terapia. Por una parte, a las mujeres histerectomizadas sólo se les administra estrógenos, pero la vía de administración puede ser oral o transdérmica; el tipo de estrógeno también varía de unos estudios a otros y en las mujeres con útero intacto, a la terapia estrogénica de sustitución se le añade un gestágeno. Por otra parte, la pauta de administración puede ser cíclica o continuada. Por ello, se deben tener en cuenta todas estas variables cuando se valoran dichos estudios.

Además, hay que distinguir entre el efecto de la terapia THS sobre la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular y la influencia de dicha terapia en mujeres con enfermedad coronaria preestablecida, es decir, su efecto sobre la prevención secundaria.

En relación con la terapia hormonal sustitutiva en mujeres sanas, diversos estudios epidemiológicos han indicado que la utilización de estrógenos reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular en la posmenopausia. En general, los estudios epidemiológicos demuestran un riesgo relativo de enfermedad coronaria de 0,64-0,65 en las usuarias de terapia estrogénica en la posmenopausia en comparación con las no usuarias^{1-3,11}. Cuando la terapia es combinada, es decir, cuando se administran estrógenos y progestágenos, aunque existen menos estudios, también parece que disminuye el riesgo relativo, el cual se sitúa entre 0,6-0,8.

Los estrógenos pueden disminuir el riesgo de enfermedad coronaria por diversos mecanismos, incluyendo una mejora del perfil lipídico, un efecto antiaterosclerótico, un aumento de los factores vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios, inhibición de la oxidación de las lipoproteínas, disminución de las concentraciones de homocisteína y, por último, un efecto favorable sobre el sistema fibrinolítico.

En relación al efecto de los estrógenos sobre el metabolismo lipídico^{12,18}, éste varía según el estrógeno utilizado y su dosis, la vía de administración

y si se asocia o no a progestágenos. Pero, en general, el estrógeno disminuye las concentraciones de colesterol total por la reducción de la concentración de cLDL, aumenta las concentraciones de cHDL y disminuye las concentraciones de Lp(a), sobre todo en las mujeres con concentraciones previas más elevadas. También protege a las lipoproteínas de los procesos de oxidación. En relación a los triglicéridos, algunos estrógenos administrados por vía oral pueden aumentar sus concentraciones. Sin embargo, los administrados por vía transdérmica los disminuyen. La adición de un gestágeno puede modificar ligeramente estos efectos.

Los estrógenos tienen también efectos sobre la pared vascular y el flujo sanguíneo, favoreciendo la síntesis de óxido nítrico y de prostaciclina en la pared vascular, lo que produce vasodilatación. Por otra parte, también producen una disminución del índice de pulsatilidad arterial, por lo que puede disminuir el vasoespaso arterial.

Modificaciones del sistema hemostático con la terapia hormonal sustitutiva

Existen divergencias en la bibliografía sobre los efectos de la THS sobre la hemostasia. En general, se puede afirmar que producen una ligera hipercoagulabilidad y un aumento de la actividad fibrinolítica. Sin embargo, la hiperfibrinólisis es mayor que la hipercoagulabilidad, lo que repercute favorablemente sobre la enfermedad cardiovascular.

A pesar del efecto favorable sobre la enfermedad cardiovascular, se ha descrito un aumento de enfermedad tromboembólica venosa en las usuarias de THS¹⁴. De todas formas, aunque el riesgo relativo del tromboembolismo venoso en dichas usuarias puede oscilar entre 2 y 3, el riesgo absoluto es bajo, aproximadamente un caso por cada 5.000 mujeres/año con terapia THS. Adicionalmente, el aumento del riesgo se produce sobre todo durante el primer año, siendo el riesgo a largo plazo similar a las no usuarias^{9,14,15,17}. Sin embargo, habría que tener en cuenta que, ya que el riesgo de tromboembolismo venoso es bajo en la mujer sana de mediana edad, los beneficios de la THS para los síntomas menopáusicos y la prevención de la osteoporosis, así como para la disminución del riesgo coronario, claramente aventajan al riesgo de tromboembolismo venoso.

Aunque no se ha llegado a la explicación biológica del aumento del riesgo tromboembólico en la terapia THS, se ha indicado que los estrógenos orales podrían producir un ligero aumento de la hipercoagulabilidad respecto a los transdérmicos, aunque ésta podría estar compensada por el aumento

de la actividad fibrinolítica. No obstante, antes de iniciar la THS es importante valorar la historia familiar y personal de trombosis venosa, para detectar posibles casos de trombofilia familiar y valorar el beneficio/riesgo de la terapia. Cuando dicha terapia ya se ha administrado durante años sin problemas no sería necesario interrumpirla, aun en el caso de que se detectara una trombofilia familiar; no obstante, habría que valorar si se sobreañade otro factor de riesgo tromboembólico.

El aumento del riesgo de tromboembolismo venoso tras la THS puede deberse a la hipercoagulabilidad sanguínea, que puede producirse fundamentalmente cuando la vía de administración del estrógeno es la oral. Sin embargo, otros autores no encuentran modificaciones de los parámetros de la coagulación. Así, hay autores que encuentran un aumento de las concentraciones de factor VII o de los fragmentos 1 + 2 de la protrombina y una disminución de antitrombina después de la THS, mientras que otros no observan dichos cambios y otros indican una disminución de las concentraciones de fibrinógeno y de la viscosidad plasmática con la THS^{4,5,10,19-22}.

En relación al sistema fibrinolítico, los resultados descritos en la bibliografía no son concluyentes, aunque se ha observado que la THS podría tener un efecto beneficioso sobre la actividad fibrinolítica, debido a una disminución de la actividad del PAI-1^{7,20,23-25}.

Como hemos indicado, nuestro grupo ha realizado un estudio sobre las modificaciones de la fibrinólisis y de los inhibidores de la coagulación por la THS. Hemos observado un aumento de la actividad fibrinolítica, debido fundamentalmente a una disminución de las concentraciones de PAI-1. En relación a los inhibidores de la coagulación, no observamos diferencias estadísticamente significativas en las concentraciones de antitrombina ni en las concentraciones de complejos proteína C activada: alfa-1-antitripsina. Sin embargo, las concentraciones de proteína S y proteína C, las cuales están aumentadas en la menopausia, disminuían de una forma significativa tras la THS, pero dentro de los límites de la normalidad⁷.

Las concentraciones de Lp(a) disminuían de manera significativa en aquellas mujeres que tenían previamente unas cifras de Lp(a) altas y en ellas se observaba una correlación significativa entre el aumento de las concentraciones de estradiol y la disminución de las de Lp(a). No hemos hallado diferencias significativas en relación con las concentraciones de glucosa, colesterol total y triglicéridos^{7,18}.

En un estudio realizado por nuestro grupo para valorar el efecto de las concentraciones e isoformas de la Lp(a) sobre el sistema fibrinolítico en la menopausia y su relación con la THS, se llegó a la conclusión de que el aumento de la actividad fibrinolítica observada en las mujeres tras la THS podía explicarse por dos mecanismos independientes. Por una parte, por la disminución de las concentraciones del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 (PAI-1) y, por otra, por la disminución de la inhibición en la generación de plasmina debido a la disminución de las concentraciones de Lp(a)⁸.

Ya que se ha valorado el efecto beneficioso de los estrógenos sobre la enfermedad cardiovascular en la posmenopausia, es importante conocer si la terapia a la que se añade progestágenos influye en dicho efecto. Se ha descrito que los progestágenos podrían influir negativamente en el perfil lipídico. Sin embargo, se ha indicado que el posible impacto negativo de los agentes progestágenos en la enfermedad cardiovascular ocurriría a corto plazo, mientras que a largo plazo no modificarían los efectos beneficiosos de los estrógenos²⁶⁻²⁹.

Terapia hormonal sustitutiva y modificaciones del sistema hemostático y Lp(a) en la mujer con enfermedad coronaria

En la actualidad, el posible efecto beneficioso de la terapia THS en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida es controvertido. Algunos estudios observacionales demuestran una disminución del riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres usuarias de terapia estrogénica de sustitución. Sin embargo, el primer ensayo clínico realizado para confirmar lo que los estudios de observación sugerían, el estudio HERS²⁸, demostró que la terapia de sustitución con estrógenos orales y progestágenos no reduce el riesgo de enfermedad coronaria en las mujeres con enfermedad ya establecida, e incluso aumenta dicho riesgo durante el primer año. Sin embargo, el estudio HERS indica que la THS ejerce un papel beneficioso cuando se prolonga su utilización. Por otra parte, también se apuntan una serie de limitaciones de dicho estudio, entre ellas el no haber valorado la terapia con estrógenos transdérmicos ni con estrógenos sin progestágenos, y también, que la edad de las pacientes era bastante avanzada. Adicionalmente, no se distingue si aquellas mujeres que presentaron un tromboembolismo venoso tenían con anterioridad un cuadro de trombofilia. Tampoco se analizó la influencia de la medicación hipolipemiente previa al empleo de la THS.

Desde hace tiempo se ha indicado la existencia de una disminución de la actividad fibrinolítica en la enfermedad coronaria, debida sobre todo a un aumento de las concentraciones plasmáticas de PAI-1. De hecho, el PAI-1 se ha descrito como un factor de riesgo independiente de reinfarto en las pacientes jóvenes. Por otra parte, el hallazgo de un aumento de la síntesis de PAI-1 en arterias ateroscleróticas parece indicar que el papel de este inhibidor fibrinolítico no es sólo trombogénico, sino que puede también contribuir a la isquemia vascular al favorecer el desarrollo del proceso aterosclerótico.

En relación con este aspecto y como resumen de lo descrito en la bibliografía y de nuestra propia experiencia, se ha observado que en las mujeres con enfermedad coronaria a las que se les administra THS con estrógenos transdérmicos existe una disminución de las concentraciones de Lp(a) y una mejora de la actividad fibrinolítica, debido fundamentalmente a una disminución en las concentraciones de PAI-1, todo ello con una ligera disminución de las concentraciones de los inhibidores de la coagulación. La mejora de la actividad fibrinolítica debido a la disminución del PAI-1 fue más pronunciada en aquellas pacientes con genotipo 4G/4G del PAI-1, en las cuales se detectaron unas concentraciones de este inhibidor más altas antes de administrarles la THS²⁷.

Por tanto, las modificaciones observadas con los estrógenos transdérmicos en la mujer con enfermedad coronaria no parecen justificar el aumento de TEV señalado en el estudio HERS²⁸, aunque en dicho estudio se emplearon estrógenos orales que, como se ha indicado respecto a la mujer sana, parecen producir una hipercoagulabilidad.

En resumen y según nuestra experiencia, las pacientes coronarias presentan una disminución de la actividad fibrinolítica que es más evidente en la posmenopausia. En este período se observa un aumento de las concentraciones de Lp(a), tanto en las pacientes coronarias como en las mujeres sanas. Después de la THS se observa un aumento de la actividad fibrinolítica y una disminución de las concentraciones de Lp(a)¹⁶.

Como conclusión se puede indicar que en la postmenopausia existe un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular debido a múltiples factores, entre los que se encuentran el aumento del índice de masa corporal y de la glucosa, modificaciones del metabolismo lipídico y alteraciones de la hemostasia, sobre todo debidas a una disminución de la fibrinólisis y a un aumento de los factores de la coagulación.

La THS se asocia con una disminución del riesgo cardiovascular en la mujer posmenopáusica sana. Esto podría deberse a diversos mecanismos, entre los que se encuentran los siguientes: *a)* mejora del perfil lipídico, con una disminución del cLDL y aumento del cHDL y, en particular una disminución de la Lp(a); *b)* efecto antiaterosclerótico; *c)* mejora del metabolismo de la glucosa, y *d)* mejora de la actividad fibrinolítica, debido fundamentalmente a una disminución de las concentraciones de PAI-1. Otros efectos de la THS se ejercerían sobre la función vascular, produciendo una vasodilatación y una disminución de la hiperplasia de la íntima.

Sin embargo, hay preguntas que quedan sin respuesta, ya que se precisan más estudios para delimitar con exactitud el papel de la terapia hormonal sustitutiva como prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en relación con la vía de administración y su efecto sobre la hemostasia en la mujer con enfermedad coronaria preestablecida. Se debería delimitar si el aumento de riesgo de tromboembolismo venoso con la utilización de terapia hormonal sustitutiva ocurre en todas las mujeres o sólo en aquellas con defectos genéticos que supongan un aumento de riesgo, como el factor V Leiden, etc. Sin embargo, el efecto beneficioso sobre la enfermedad cardiovascular en la mujer posmenopáusica es mayor que el posible riesgo de trombosis venosa. Otro campo en investigación es el empleo de otras terapias como los SERM (moduladores selectivos de los receptores de estrógenos) tibolona, fitoestrógenos, entre otros, y su papel sobre la enfermedad cardiovascular y la hemostasia^{22,30}.

Se precisan estudios más amplios para definir el papel de la terapia hormonal sustitutiva y otras medidas terapéuticas sobre el sistema hemostático, el metabolismo lipídico y la enfermedad cardiovascular.

Bibliografía

1. Chae CV, Ridker PM, Manson JE. Postmenopausal hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Thromb Haemost* 1997; 78: 770-780.
2. Davidson MH, Maki KC, Marx P, Maki AC, Cyrowski MS, Manavatin N et al. Effects of continuous estrogen and estrogen-progestin replacement regimens on cardiovascular risk markers in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 2000; 160: 3315-3325.
3. The Writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. *JAMA* 1995; 273: 199-200.
4. Meade TW. Hormone replacement therapy and haemostatic function. *Thromb Haemostas* 1997; 78: 765-769.
5. Nabulsi AA, Folsom AR, White A, Patsch W, Heiss G, Wu KK et al. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factors in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069-1075.

6. Gilabert J, Estellés A. El sistema fibrinolítico en la anticoncepción oral y en la terapéutica hormonal sustitutiva. Revisión y puesta al día. *Prog Obst Ginecol* 1994; 37: 137-146.
7. Gilabert J, Estellés A, Cano A, España F, Barrachina R, Grancha S et al. The effect of estrogen replacement therapy with or without progestogen on the fibrinolytic system and coagulation inhibitors in postmenopausal status. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 1849-1854.
8. Estellés A, Cano A, Falcó C, España F, Gilabert J, Aznar J. Lipoprotein(a) levels and isoforms and fibrinolytic activity in postmenopause. Influence of hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 104-110.
9. Lip GY, Blann AD, Jones AF, Beevers DG. Effects of hormone-replacement therapy on hemostatic factors, lipids factors, and endothelial function in women undergoing surgical menopause: implications for prevention of atherosclerosis. *Am Heart J* 1997; 134: 764-771.
10. Venkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietilä T. Effects of oral and transdermal estrogen replacement therapy on markers of coagulation, fibrinolysis, inflammation and serum lipids and lipoproteins in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 2001; 85: 619-625.
11. Grodstein F, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Speizer FE, Stampfer MJ. Postmenopausal hormone reduces risk of heart disease in healthy women. *Ann Intern Med* 2000; 133: 933-941.
12. Cushman M, Legault C, Barrett-Connor E, Stefanick ML, Kessler C, Judd HL et al. Effect of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100: 717-722.
13. Hoibraaten E, Qvigstad E, Andersen TO, Mowinckel MC, Sandset PM. The effects of hormone replacement therapy (HRT) on hemostatic variables in women with previous venous thromboembolism- results from a randomized, double-blind, clinical trial. *Thromb Haemost* 2001; 85: 775-781.
14. Lowe G, Woodward M, Vessey M, Rumley A, Gough P, Daly E. Thrombotic variables and risk of idiopathic venous thromboembolism in women aged 45-64 years. Relationship to hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 2000; 83: 530-535.
15. Pérez-Gutthann S, García-Rodríguez LA, Castellsague J, Duque-Oliart A. Hormone replacement therapy and risk of thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314: 796-800.
16. Varas-Lorenzo C, García-Rodríguez LA, Cattaruzzi C, Troncon MG, Agostinis L, Perez-Gutthann S. Hormone replacement therapy and the risk of hospitalization for venous thromboembolism: a population-based study in Southern Europe. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 387-390.
17. Daly E, Vessey MP, Hawkins MM, Carson JL, Gough P, Marsh S. Risk of venous thromboembolism in users of hormone replacement therapy. *Lancet* 1996; 348: 977-980.
18. Espeland MA, Marcovina SM, Miller V, Wood PD, Wasilauskas C, Sherwin R et al. Effects of postmenopausal hormone therapy on lipoprotein(a) concentration. *Circulation* 1998; 98: 979-986.
19. Douketis JD, Gordon M, Johnston M, Julian JA, Adachi JR, Ginsberg JS. The effects of hormone replacement therapy on thrombin generation, fibrinolysis inhibition, and resistance to activated protein C: prospective cohort study and review of literature. *Thromb Res* 2000; 99: 25-34.
20. Teede HJ, McGrath BP, Smolich JJ, Malan E, Kotsopoulos D, Liang YL et al. Postmenopausal hormone replacement therapy increases coagulation activity and fibrinolysis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1404-1409.
21. Van Baal WM, Emeis JJ, van der Mooren MJ, Kessel H, Kenemans P, Stehouwer CD et al. Impaired procoagulant-anticoagulant balance during hormone replacement therapy? A randomised, placebo-controlled 12-week study. *Thromb Haemost* 2000; 83: 29-34.
22. Winkler UH, Altkemper R, Kwee B, Helmond FA, Coelingh Benink HJ. Effects of tibolone and continuous combined hormone replacement therapy on parameters in the clotting cascade: a multicenter, double-blind, randomized study. *Fertil Steril* 2000; 74: 10-19.
23. Gebara OEC, Mittleman MA, Walsh BW, Lipinska I, Welty FK, Bellogi G et al. Fibrinolytic potential is significantly increased by oestrogen treatment in postmenopausal women with mild dyslipidaemia. *Heart* 1998; 80: 235-239.
24. Koh KK, Horne MK, Cannon R. Effects of hormone replacement therapy on coagulation, fibrinolysis, and thrombosis risk in postmenopausal women. *Thromb Haemostas* 1999; 82: 626-633.
25. Scarabin PY, Alhencgelas M, Plubureau G, Traisne P, Agher R, Aiach M. Effects of oral and transdermal estrogen/progesterone regimens on blood coagulation and fibrinolysis in postmenopausal women. A randomized controlled trial. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 3071-3078.
26. Falcó C, Tormo G, Estellés A, España F, Tormo E, Gilabert J et al. Fibrinolysis and lipoprotein(a) in women with coronary artery disease. Influence of hormone replacement therapy. *Haematologica* 2001; 86: 92-98.
27. Grancha S, Estellés A, Tormo G, Falcó C, Gilabert J, España F et al. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) promoter 4G/5G genotype and increased PAI-1 circulating levels in postmenopausal women with coronary artery disease. Influence of hormone replacement therapy. *Thromb Haemost* 1999; 81: 516-521.
28. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs E et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. *JAMA* 1998; 280: 605-613.
29. Sbarouni E, Kyriakides Z, Kremastinos D. The effect of hormone replacement therapy alone and in combination with simvastatin on plasma lipids of hypercholesterolemic postmenopausal women with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1244-1250.
30. De Valk de Roo GW, Stehouwer C, Meijer P, Mijatovic V, Klufft C, Kenemans P et al. Both raloxifene and estrogen reduce major cardiovascular risk factor in healthy postmenopausal women. A 2-year, placebo-controlled study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 2993-3000.