

Efectos del 17 β -estradiol oral o transdérmico, combinados con acetato de noretisterona oral secuencial sobre las concentraciones de lipoproteínas séricas

L.C. Tejerizo-López, A. Tejerizo-García, M.M. Sánchez-Sánchez, R.M. García-Robles, A. Leiva, J.M. Benavente, A.I. Teijelo, F. Corredera y J.A. Pérez-Escanilla

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

SUMMARY

OBJECTIVE: to analyse the effects of oral versus transdermal 17 β -oestradiol, both given with the cyclical addition of oral Norethisterone acetate, on serum lipid and lipoprotein levels in postmenopausal women.

MATERIAL AND METHOD: open, randomised parallel study groups, 56 healthy post menopausal women with climacteric complaints were screened. Of these, 45 fulfilled the entry criteria.

The 45 postmenopausal women were randomised to receive either oral 17 β -oestradiol, or transdermal 17 β oestradiol together with the cyclical addition of Norethisterone for 48 weeks.

Serum levels of total cholesterol, triglycerides, high density lipoproteins (HDL), low density proteins (LDL), very low density lipoproteins (VLDL), apolipoproteins and lipoprotein (a) at baseline, and after 46 weeks (oestrogen alone phase), and at 48 weeks (oestrogen-progesterone phase) of treatment.

RESULTS: oral oestradiol therapy did not affect serum total cholesterol levels during the oestrogen alone phase, but during the combined phase there was a 5.29% fall ($p < 0.05$) due to a 6.89% decrease in LDL cholesterol levels ($p < 0.01$). Oral therapy also increased serum triglyceride levels by 14.28% during the oestrogen alone phase ($p < 0.05$). During the combined phase of transdermal therapy, there was a 19.80% fall in serum triglyceride levels ($p < 0.01$) and a 5.29% fall in HDL levels ($p < 0.05$). Oral oestradiol reduced lipoprotein (a) levels by 32.08% during the oestrogen alone phase and by 36.08% with the addi-

tion of Norethisterone acetate ($p < 0.01$). Transdermal therapy had no significant effect on lipoprotein (a).

CONCLUSIONS: Other than a minor fall in HDL3, women receiving transdermic 17 β -oestradiol in co-administration with oral progesterone generally improved, rather than worsened, the serum lipoprotein profile.

INTRODUCCIÓN

Parece probado que la incidencia de enfermedad cardíaca coronaria se incrementa tras la menopausia, en concordancia con la aparición de un perfil lipídico más aterogénico¹⁻¹¹. Tanto la menopausia natural como la secundaria a castración quirúrgica o quimioterápica se acompaña de cambios adversos en los lípidos y las lipoproteínas séricas, lo que se ha asociado con un incremento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, especialmente de enfermedad coronaria^{3,6}.

Se admite que la menopausia se asocia a un marcado aumento del colesterol total (CT) y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL)^{11,12}. Hasta los 50 años, el colesterol ligado a LDL (cLDL) es más bajo en la mujer que en el varón, pero a partir de entonces se observa un progresivo aumento del mismo de hasta un 40% del valor inicial, pudiendo incluso superar los valores del varón de igual edad^{10,11,13}. Ese incremento de CT y cLDL conlleva un aumento del riesgo cardiovascular que, como decimos, se iguala al del varón e incluso lo supera en edades avanzadas^{6,7,9,11,13}.

Existe una tendencia en la posmenopausia a formar partículas más pequeñas y densas^{12,14}. Se ha observado, además del aumento del CT y cLDL, un incremento de cLDL, triglicéridos y apo E plasmática en mujeres posmenopáusicas en comparación con mujeres premenopáusicas¹⁵. La concentración de cHDL

plasmática no parece sufrir variaciones, tan sólo se observa un aumento del cHDL3 y de la apo-AII, que son menos eficientes en el flujo de colesterol a los tejidos, produciendo un efecto protector menor¹⁵⁻¹⁷. En un estudio de Berg et al¹⁵ se ha comprobado que la composición de las lipoproteínas tuvo un mayor contenido en colesterol y triglicéridos, incrementando su aterogenicidad en la posmenopausia. Se observó un aumento de la lipasa hepática en la posmenopausia, que se correlacionó positivamente con el aumento de cLDL y la disminución de cHDL2¹⁸.

No pocos estudios epidemiológicos y de casos y controles ponen de manifiesto una reducción en la enfermedad coronaria aparecida en mujeres que reciben tratamiento de sustitución con estrógenos¹⁹⁻²¹. Estudios de Samsioe⁸ y Nabulsi et al²² indican que las mujeres que utilizan tratamiento hormonal sustitutivo (THS) presentan una disminución de la mortalidad por coronariopatía cercana al 50%, y Wreng²³ señala que, aun habiendo sufrido un infarto agudo de miocardio, el THS con estrógenos mejora la supervivencia a largo plazo.

La administración de estrógenos produce variaciones sobre las lipoproteínas¹¹. El cLDL habitualmente disminuye con los estrógenos endógenos, aumenta en la posmenopausia y sufre, con la estrogenoterapia, modificaciones que provocan un descenso en la concentración plasmática de alrededor de un 30% con etinilestradiol²⁴ a un 11% según investigaciones lipídicas²⁵. El cHDL también varía por la acción estrogénica. Ésta es mayor cuanto más bajos son sus concentraciones, ocasionando un aumento de su valor plasmático de alrededor del 30-40% con etinilestradiol y del 10-15% con valerianato de estradiol²⁴, o bien del 10% con investigaciones lipídicas²⁵. Su aumento, a expensas del cHDL2, vendría dado por un aumento de la síntesis de apo-A1 y una mayor degradación de la lipasa hepática¹¹.

El efecto hormonal sobre las lipoproteínas dependerá del tipo de estrógeno utilizado, la dosis y la vía de administración¹¹.

El tratamiento con estrógenos conjugados puede provocar un aumento de triglicéridos²⁶. Cuando se incrementa la dosis de valerianato de estradiol de 2 a 4 mg, sus patrones de efecto sobre el cHDL pueden asemejarse a los del etinilestradiol^{11,24,25}.

La vía de administración oral provoca un mayor y más rápido efecto sobre los lípidos que la vía parenteral, debido a que el estrógeno se transforma en estrona, que al ser más activa sobre el hepatocito provoca un mayor estímulo sobre el hígado¹¹. La vía transdérmica ocasiona también una disminución del cLDL y una reducción de los triglicéridos²⁶.

En mujeres con un útero intacto, para disminuir el efecto proliferativo de los estrógenos y el mayor riesgo de carcinoma de endometrio es práctica aceptada la administración de un progestágeno, durante al menos 10 días de cada mes, añadido a la terapia hormonal, ya que puede provocar algún efecto deletéreo sobre los lípidos^{11,26-29}. Se ha expresado la preocupación porque los efectos beneficiosos del tratamiento sustitutivo estrogénico sobre el riesgo de la enfermedad cardiovascular se atenúen por la necesidad de añadir gestágenos en las mujeres no hysterectomizadas³⁰. Los progestágenos presentan efectos diferentes sobre los lípidos y las lipoproteínas, dependiendo más de su androgenicidad, y quizá de la duración de la dosis, que de la vía de administración³¹. En opinión de Bengtsson et al³², la asociación de gestágenos a la terapia estrogénica no tiene efectos evidentes desfavorables en términos de disminución de las LDL, ya que incrementan la producción de LDL pero también su aclaración. Sack y Walsh²⁷, en un estudio comparativo con progestágenos, observaron un descenso del 20 al 30% en la concentración plasmática de cHDL y un aumento del 13% del cLDL plasmático con el uso de 10 mg de noretisterona, en tanto que 10 mg de medroxiprogesterona provocaban un descenso del 8% en la concentración plasmática de cHDL y 200 mg de progesterona micronizada no ocasionaban cambios evidentes, pero si se aumentaba la dosis a 300 mg la concentración de cHDL disminuía un 10%. Este hecho parece revelar una estrecha relación de la variabilidad con la dosis y el tipo de progestágeno utilizado, comprobándose que los 19 norderivados tienen una acción más deletérea que los 21-OH derivados. La administración de 1 mg de noretisterona de forma cíclica produciría un modesto efecto negativo sobre los lípidos y una disminución beneficiosa sobre los triglicéridos²⁸. Es decir, la preocupación antes aludida y dependiente del uso de gestágenos se deriva en parte de la demostración de unas variaciones lipídicas desfavorables producidas por los gestágenos C19 derivados de la nortestorena utilizados en la terapia³⁰. Un estudio, por ejemplo, de Farish et al³³, probó que las mujeres posmenopáusicas tratadas con 5 mg diarios de noretisterona presentaban una significativa disminución de los valores de HDL2 y HDL3 pero, por el contrario, como observaron Barnes et al³⁴, los gestágenos C21 no parecen tener un efecto significativo sobre el metabolismo de las lipoproteínas cuando se utilizan dosis moderadas o bajas. Los progestágenos androgénicos, pues, pueden invertir el efecto elevador de la HDL del estrógeno²⁶ porque aumentan la actividad de la lipasa hepática en función de la dosis y de la vía. Este efecto se considera potencialmente desventajoso, aunque es mayor en pacientes

con valores de HDL2 elevados y, paradójicamente, no tienen lugar en aquellas con concentraciones bajas de HDL2³⁵.

Es decir, los progestágenos afectan al metabolismo de las lipoproteínas séricas. Aquellos estructuralmente relacionados con la testosterona, como el levonorgestrel y la noretisterona, podrían revertir el efecto elevador sobre las HDL propio de los estrógenos orales debido principalmente a un aumento en la actividad de la lipasa hepática y, por tanto, a un incremento en el catabolismo de la HDL^{26,29}. En contraste, progestágenos como la hidrogesterona y la progesterona tienen un efecto reducido o carecen de dicho efecto sobre el metabolismo de las lipoproteínas séricas²⁹⁻³⁶. Las concentraciones de triglicéridos séricos y lipoproteína (a) [Lp(a)] tienden a descender con terapias androgénicas y progestágenas^{26,37}.

Previamente, algunos autores habían expresado su acuerdo acerca de la adición de progestágenos a las terapias de sustitución con estrógenos^{38,39}, siendo el principal problema los efectos potencialmente adversos de los progestágenos sintéticos añadidos sobre el metabolismo de los lípidos y las lipoproteínas²⁹. No obstante, pese a que los datos son limitados, estudios de observación preliminares han sugerido que la adición de progesterona no atenúa los efectos cardioprotectores de la sustitución estrogénica^{40,41}. Datos de Grodstein et al⁴² sugieren que el riesgo relativo de desarrollar enfermedad cardíaca coronaria mayor en usuarias de terapia hormonal sustitutiva combinada era de 0,39 (IC del 95%, 0,19-0,78), y en usuarias de terapia estrogénica sola de 0,60 (IC del 95%, 0,43-0,83), en comparación con el grupo control. Es más, en un estudio de seguimiento, Grodstein et al⁴³ encontraron que la mortalidad debida a enfermedad cardíaca coronaria se redujo en un 54% en usuarias de THS combinada (IC del 95%, 0,36-0,58), pero sólo en un 31% en usuarias de estrógenos solos (IC del 95%, 0,60-0,80).

Por tanto, el THS combinado parece ser tan bueno, si no mejor, que los estrógenos solos, en términos de protección contra la enfermedad cardíaca coronaria.

Se han efectuado pocos trabajos hasta el momento en los que se comparen los efectos del 17 β -estradiol oral y transdérmico secuencial sobre las concentraciones de lípidos y lipoproteínas séricas, tanto durante la terapia únicamente con estrógenos como en las fases combinadas de tratamiento²⁹.

En el análisis que presentamos se comparan los efectos de los estrógenos orales y transdérmicos sobre las concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas plasmáticas, y se pretende determinar el efecto de la adición de acetato de noretisterona oral secuencial.

Con este fin, se estudiaron en cada grupo los lípidos y lipoproteínas séricas hasta la finalización del estudio, tanto en las fases de terapia sólo con estrógenos como en las fases de estrógenos y progestógenos.

PACIENTES Y MÉTODO

Iniciaron este estudio un total de 56 mujeres posmenopáusicas con edades comprendidas entre 45 y 65 años. Todas ellas habían iniciado la menopausia y al menos un año antes no presentaban ningún proceso patológico, aparte de requerir tratamiento por y para los síntomas propios de la menopausia.

La presión arterial no era patológica en ninguna de ellas y todas estaban dentro del 20% de su peso corporal ideal de acuerdo con la talla. Ninguna de las pacientes era diabética (test de sobrecarga oral de glucosa normal). Las mujeres no eran fumadoras ni bebedoras.

Ninguna estaba ingiriendo fármacos que se supiera que afectaran al metabolismo lipídico ni había recibido esteroides sexuales en los 6 meses previos o implantes de estrógenos dentro de los 9 meses previos. Las mujeres fumadoras fueron excluidas del estudio a causa de los efectos potencialmente confusos o deletéreos sobre el metabolismo de los lípidos y de las lipoproteínas. El estado posmenopáusico fue confirmado, además de por el dato clínico de un año mínimo de amenorrea, por determinación de las concentraciones de gonadotropinas (hormona foliculoestimulante > 35 U/ml). Se constató un estado tiroideo normal confirmado por determinación de la concentración (normal en todas las mujeres) de hormona tiroestimulante sérica.

Cada mujer fue informada minuciosamente del estudio y firmó un consentimiento escrito.

Después del ayuno nocturno, las mujeres acudieron para una medición única (basal) de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas séricas. Tras esta determinación, en condiciones basales, las mujeres fueron distribuidas aleatoriamente a una de dos terapias:

1. A un grupo se le administró ciclos de 28 días de 17 β -estradiol oral y estriol oral continuos (2 y 1 mg diarios, respectivamente), con 10 días de acetato de noretisterona oral (1 mg diario) añadido en los días 13 a 22 (Trisequens®, suministrado por Novo Nordisk Ltd., Crawley, Reino Unido).

2. A otro grupo se le suministró 17 β -estradiol transdérmico (0,05 mg por día) y acetato de noretisterona oral (1 mg diario) en los días 17 a 28 (Estrapak®, suministrado por Novartis, Guildford, Reino Unido). Los parches se cambiaban 2 veces a la semana.

TABLA I. Características de los grupos de estudio

PARÁMETROS	ESTRADIOL ORAL + NETA CÍCLICO (N = 21)	ESTRADIOL TRANSDÉRMICO + NETA CÍCLICO (N = 24)	P
Edad (años)	56,4 \pm 5,6	56,0 \pm 4,9	NS
IMC (kg/m ²)	23,9 \pm 2,1	24,2 \pm 2,5	NS
Edad a la menopausia (años)	46,5 \pm 4,9	47,4 \pm 4,7	NS
PA sistólica (mmHg)	112,0 \pm 11,9	115,3 \pm 11,5	NS
PA diastólica (mmHg)	70,0 \pm 7,9	71,1 \pm 8,1	NS
Años desde la menopausia	7,5 \pm 3,9	7,9 \pm 4,2	NS

Los valores se expresan como media \pm 1 desviación estándar. NETA (norethisterone acetate); acetato de noretisterona; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; NS: ni significativa.

Pese a que el Trisequens® contiene estriol, el efecto de este estrógeno, según experiencias ya publicadas^{29,44}, no tiene un efecto adicional bioquímico sobre los valores de lípidos y lipoproteínas.

Después de completar 46 semanas de terapia y durante la fase únicamente estrogénica (días 10-12 en ambos grupos de tratamiento), se tomó una muestra única de sangre para la determinación de lípidos y lipoproteínas tras un ayuno nocturno. Después de 48 semanas de tratamiento y durante la fase combinada estrógenos-progestágenos (días 20-22 para el grupo tratado con Trisequens®, y días 24-26 para el grupo tratado con Estrapak®), se extrajo una única muestra de sangre en ayunas para la determinación de lípidos y lipoproteínas.

En cada toma sanguínea se midieron las concentraciones de colesterol y triglicéridos séricos por procedimientos enzimáticos. Los valores de cHDL y cHDL3 fueron determinados después de la precipitación secuencial con heparina e iones de manganeso⁴⁵ y con dextrano sulfato⁴⁶, respectivamente. Las concentraciones de cHDL2 fueron calculadas como la diferencia entre las de HDL y HDL3. Las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) fueron aisladas por ultracentrifugación en una densidad de solventes de 1.006 g/ml⁴⁷. Los valores cLDL fueron calculados como aquellos de colesterol total menos la suma de aquellos de HDL más los de VLDL. Los valores séricos de apolipoproteínas (apo) AI, AII y B fueron determinados por inmunturbidimetría⁴⁸. Las concentraciones de Lp(a) fueron obtenidas utilizando un análisis inmunoabsorbente ligado a enzimas (Biopol AB, Humea, Suecia) en toma de muestras almacenadas a -20 °C.

Este estudio y la correspondiente realización de los análisis de lípidos y lipoproteínas sigue una metodología similar a la comunicada en experiencias anteriores de otros autores^{29,49}.

Del total de 56 mujeres que iniciaron el estudio, 11 lo abandonaron de manera muy temprana, al poco tiempo de comenzar la terapia, por distintas causas, por lo que de las mismas no existían datos disponibles

para interpretar los efectos del tratamiento sobre los lípidos durante cualquier fase del tratamiento. El total final de enfermas tratadas fue de 45:21 en el primer grupo y 24 en el segundo.

El análisis de datos, por tanto, fue llevado a cabo sobre los resultados de las mujeres que completaron el estudio, con el fin de evaluar los efectos del tratamiento sobre los valores séricos y no séricos de lípidos y lipoproteínas. En aquellos casos en que los datos no estaban normalmente distribuidos [triglicéridos, Lp(a), VLDL colesterol y triglicérido] se aplicaron transformaciones logarítmicas. Se determinaron los cambios significativos dentro de cada grupo mediante mediciones repetidas de una vía de análisis de la variancia cruzando los datos para cada 3 visitas. Cuando se encontraba una variación significativa, con posterioridad se llevaba a cabo un test para datos apareados en las visitas dos y tres respecto a la basal, con el fin de obtener contrastes lineales.

Los datos se expresan mediante media aritmética \pm una desviación estándar ($\bar{x} \pm 1DE$). Para los procedimientos se utilizó un software estadístico SYSTAT (Systat Inc., Evanston, Illinois, EE.UU.).

RESULTADOS

De las 56 mujeres que iniciaron el estudio finalizaron el mismo un total de 45, distribuidas como sigue: terapia oral (n = 21) y terapia transdérmica (n = 24).

En la tabla I se aprecia que no existían diferencias significativas entre los 2 grupos, en lo referente a los datos clínicos.

En la tabla II se plasma el efecto de las 2 terapias (oral y transdérmica) sobre los lípidos y las lipoproteínas séricas. Es de destacar que la totalidad de las mujeres experimentaron un alivio de los síntomas menopáusicos y se observó un descenso del 50%, aproximadamente, en las concentraciones de hormona foliculoestimulante (FSH).

La terapia con estradiol oral se asoció con mínimos cambios en los valores de colesterol total durante la

TABLA II. Lípidos, lipoproteínas y apolipoproteínas en 45 mujeres sometidas a tratamiento con 17 β -estradiol oral o transdérmico combinado con acetato de noretisterona oral

	ESTRADIOL TOTAL + NETA CÍCLICO			ESTRADIOL TRANSDÉRMICO + NETA CÍCLICO		
	BASAL	ESTRÓGENOS SOLOS	FASE COMBINADA	BASAL	ESTRÓGENOS SOLOS	FASE COMBINADA
Lípidos séricos (nmol/l)						
Colesterol total	5,29 \pm 1,03	5,24 \pm 1,10	5,01 \pm 0,81***	5,40 \pm 0,99	5,29 \pm 0,81	5,27 \pm 0,91
Triglicéridos	0,98 \pm 0,41	1,12 \pm 0,80*	1,03 \pm 0,49	1,09 \pm 0,70	1,01 \pm 0,29	0,81 \pm 0,20****
Lipoproteínas séricas (nmol/l)						
LDL colesterol (cLDL)	3,19 \pm 0,87	3,09 \pm 0,82	2,97 \pm 0,80***	3,38 \pm 1,03	3,23 \pm 1,01	3,39 \pm 1,04
HDL colesterol (cHDL)	1,63 \pm 0,50	1,69 \pm 0,53	1,60 \pm 0,38***	1,52 \pm 0,50	1,45 \pm 0,48	1,43 \pm 0,37*
HDL ₂ colesterol (cHDL ₂)	0,62 \pm 0,39	0,69 \pm 0,29*	0,64 \pm 0,27***	0,51 \pm 0,11	0,51 \pm 0,19	0,49 \pm 0,26
HDL ₃ colesterol (cHDL ₃)	1,07 \pm 0,20	1,02 \pm 0,16	1,03 \pm 0,14	1,02 \pm 0,14	1,0 \pm 0,10	0,96 \pm 0,17*
VLDL colesterol (cVLDL)	0,15 \pm 0,04	0,14 \pm 0,09	0,12 \pm 0,07	0,17 \pm 0,09	0,18 \pm 0,09	0,15 \pm 0,08***
VLDL triglicéridos	0,26 \pm 0,10	0,32 \pm 0,11	0,29 \pm 0,14	0,34 \pm 0,12	0,31 \pm 0,14	0,28 \pm 0,10
Apolipoproteínas séricas (nmol/l)						
Apo AI	152,99 \pm 24,0	153,78 \pm 30,4	153,49 \pm 29,4	149,49 \pm 34,5	137,79 \pm 34,4****	131,84 \pm 35,6****
Apo AII	41,98 \pm 7,07	42,89 \pm 9,10	44,50 \pm 9,61	44,01 \pm 6,99	40,34 \pm 6,86*	39,40 \pm 7,03*
Apo B	79,41 \pm 19,99	70,80 \pm 18,10*	69,69 \pm 18,42***	81,00 \pm 15,78	76,99 \pm 16,40	76,88 \pm 15,90
Lipoproteína (a) [Lp(a)]	9,70 \pm 2,09	6,50 \pm 1,31***	6,20 \pm 1,13***	12,60 \pm 2,99	10,09 \pm 3,04	13,40 \pm 2,99

NETA: acetato de noretisterona; LDL: lipoproteínas de baja densidad; HDL: lipoproteínas de alta densidad; VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad.

*p < 0,05 con respecto a la basal. **p < 0,05 estrógenos solos frente a fase combinada. ***p < 0,01 con respecto a la basal.

Los valores se expresan como media \pm 1 desviación estándar.

fase únicamente estrogénica, pero con un descenso del 5,29% durante la fase combinada del tratamiento (p < 0,05). Por el contrario, el grupo que recibió estradiol transdérmico experimentó un descenso de las concentraciones de colesterol sérico total del 2,40% (no significativo) durante la fase combinada del tratamiento, descenso que tampoco fue significativo durante la fase únicamente estrogénica. En el grupo de terapia oral hubo una disminución de colesterol total en la fase combinada con respecto a la fase de estrógenos solos del 4,38% (p < 0,05), descenso no significativo en la terapia transdérmica (reducción del 0,37%).

Las concentraciones de cLDL disminuyeron, en la fase de estrógenos solos, un 3,13% en la terapia oral frente a un 4,43% en la terapia transdérmica (descenso no significativo) y en la fase combinada hubo una disminución del 6,89% en la terapia oral (p < 0,01) y un aumento del 0,29% en la terapia transdérmica (no significativo).

Se produjo un incremento de triglicéridos en la terapia oral del 14,28% durante la fase únicamente estrogénica (p < 0,05), incremento que parece antagonizado por la adición de acetato de noretisterona (fase combinada, con un incremento de los triglicéridos del 5,10% con respecto a basal que no fue significativo). El estradiol transdérmico, por el contrario, causó un descenso significativo del 19,80% (p < 0,01) en las concentraciones de triglicéridos séricos, aparentemente sólo durante la fase combinada de terapia.

Los valores de cHDL se incrementaron por el estradiol oral durante la fase únicamente estrogénica (aumento del 3,86%) debido principalmente a un incremento del 11,29% (p < 0,05) en la subfracción cHDL₂. Este efecto fue revertido durante la fase combinada (p < 0,05) con respecto a la fase de estrogenoterapia sola). El estradiol transdérmico llevó a un descenso del 5,92% de las concentraciones de cHDL durante la fase combinada de tratamiento (p < 0,05), consecuencia de una disminución del 5,88% en los valores de cHDL₃ (p < 0,05).

Las concentraciones de Lp(a) se redujeron en un 32,98% durante la fase de estrógenos solos de la terapia oral (p < 0,01) y un 36,08% durante la fase combinada del mismo tratamiento (p < 0,01). El estradiol transdérmico provocó cambios no significativos en los valores de Lp(a), con un descenso en la fase de estrogenoterapia sola y un ligero aumento en la fase combinada.

Los valores de apo-AI y AII no sufrieron cambios con la terapia oral, tanto en la fase de estrógenos solos como en la fase combinada, pero el estradiol transdérmico disminuyó estas apolipoproteínas, de

forma significativa, durante ambas fases del tratamiento.

Se observó un patrón inverso con la apo B, el principal componente proteico del cLDL. En la terapia oral, los valores se redujeron un 10,84% ($p < 0,05$) en la fase de estrógenos solos, y un 12,24% ($p < 0,01$) en la fase combinada. Sin embargo, en el grupo de tratamiento transdérmico estos cambios no se experimentaron.

El VLDL colesterol no experimentó modificaciones con la terapia oral, pero se observó un descenso del 11,76% durante la fase combinada de tratamiento con el estradiol transdérmico ($p < 0,05$).

DISCUSIÓN

Actualmente resulta imprescindible, en pacientes con útero intacto, la adición de gestágenos a la terapia con estrógenos. Pero los progestágenos pueden reducir el efecto beneficioso de los estrógenos sobre el riesgo cardiovascular, por lo que se recomienda administrar la dosis mínima que, siendo capaz de controlar la proliferación endometrial, no afecte a la cardioprotección de los estrógenos³¹.

Como comenta Cano⁵⁰, en la menopausia, los cambios inducidos por el THS sobre el equilibrio lipoproteico se pueden resumir en un descenso del colesterol total y del cLDL y un ascenso del cHDL y los triglicéridos. Los estrógenos son en buena medida responsables de este patrón globalmente beneficioso y, de forma más clara aún, los estrógenos por vía oral. La administración oral de estrógenos aumenta el cHDL y en particular la subfracción HDL2, que se considera que confiere un efecto protector del desarrollo de la arteriosclerosis³. Esto se logra, como ya hemos comentado, por la inhibición de la actividad de la lipasa hepática y por el incremento de la síntesis hepática de la apolipoproteína A. El estradiol transdérmico parece tener un efecto menos acentuado sobre el cHDL²⁶. Los progestágenos, y aún más los andrógenos, operan en general en sentido neutro o inverso⁵⁰.

Se admite que los cambios inducidos por el THS de carácter globalmente protector, sobre la enfermedad cardiovascular, se producen principalmente en la pared vascular⁵⁰. Destacan la trascendencia de las modificaciones lipídicas, el control que las hormonas han demostrado tener sobre el tono vascular y sobre los procesos de aterogénesis, que ha emergido como el elemento fundamental⁵⁰. La complejidad de la acción hormonal en estas localizaciones, sin embargo, sugiere que estamos con toda probabilidad lejos de conocer con detalle la forma en que actúan las hormonas. De la bibliografía se podría deducir que la acción hormo-

nal es multifactorial⁵⁰⁻⁵², probablemente como medio para asegurar el funcionamiento correcto de un sistema o aparato de tanta trascendencia para la salud.

Nos encontramos en la actualidad con 2 importantes cuestiones por resolver para utilizar el beneficio neto del THS sobre las concentraciones lipídicas en la mujer menopáusica¹⁰: a) ¿qué tipo de esteroides y qué vía de administración son los más adecuados? y b) ¿qué nivel de riesgo cardiovascular y colesterol, o qué alteraciones lipídicas, son susceptibles de ser corregidas con tratamiento sustitutivo?

Respecto a nuestro estudio, comentaremos, en primer lugar que la tasa de abandonos del tratamiento, debida a diversas causas (11/56), está dentro del rango de estudios similares y previos^{29,35,53}. Nuestro estudio sigue una línea similar a los estudios de Spencer et al²⁹ y Crook et al³⁵, respecto a la comparación de los efectos del 17 β -estradiol oral y transdérmico sobre los lípidos y lipoproteínas, de modo que los efectos de los progestágenos añadidos se analizan separadamente. Se sabe que los cambios causados o promovidos por los gestágenos son de vida media corta⁵⁴ y es improbable que efectos metabólicos «desbordantes» afecten a los resultados del estudio²⁹. El resultado neto de las combinaciones de estrógenos y gestágenos en la THS parece depender del equilibrio entre estos esteroides, así como del tipo de gestágenos utilizados³⁰.

Tanto el estradiol oral como el transdérmico tienden a disminuir las concentraciones séricas de colesterol total y cLDL, pero parecen hacerlo en un grado que no es estadísticamente significativo. Los estrógenos aumentan la depuración hepática de las LDL al incrementar la síntesis de los receptores Apo B-E. Es posible que este incremento de la captación de LDL comporte también una inhibición de la hidroximetilglutamil-CoA reductasa, con el consiguiente freno a la síntesis endógena de colesterol. Ambos factores participan en la disminución del colesterol total y de los valores de LDL plasmáticos³¹. Por otra parte, cuando se administran estrógenos a dosis bajas se produce un aumento de la síntesis de HDL y de la apo-A1, si bien cuando se incrementan las dosis por encima de las concentraciones fisiológicas, el efecto alcanza un máximo para después no aumentar, por muy elevadas que sean. El efecto de bajas dosis de estrógenos sobre la apo-C2 consiste en un aumento de su producción, lo cual se traduce en una mayor depuración de VLDL. De la misma manera que ocurría con las HDL, la utilización de dosis crecientes de estrógenos a concentraciones suprafisiológicas no implica una mayor capacidad de eliminación de las VLDL³¹. Algunos autores^{10,55} comentan que los estró-

genos administrados por vía oral parecen tener un mayor efecto favorable en la disminución de cLDL y el aumento de cHDL que los transdérmicos, pero también parecen provocar una mayor hipertrigliceridemia. El efecto que hemos observado, antes comentado, de dicho descenso no significativo podría ser debido, de acuerdo con otros autores^{29,35}, a que ambos grupos de estudio tenían valores de colesterol sérico total en el más bajo punto del rango normal al inicio del estudio. La adición al tratamiento de acetato de noretisterona acentuó este descenso con la administración de estradiol oral. El tratamiento oral incrementó las concentraciones de triglicéridos y de cHDL durante la fase únicamente de administración estrogénica, de acuerdo y en concordancia con informes previos^{10,55-57}. Este incremento se confirmó con el aumento en las VLDL observado con el tratamiento oral²⁹. En opinión de Walsh et al⁵⁸, el aumento en las concentraciones de triglicéridos en ayunas es importante que ejerza un efecto deletéreo sobre el sistema cardiovascular, debido a que se cree que las proteínas ricas en triglicéridos sólo llegan a ser aterogénicas si su catabolismo está reducido, y no si su síntesis está aumentada. Por el contrario, los estrógenos transdérmicos disminuyeron los valores de triglicéridos séricos en un 25,68% (tabla II) durante la fase combinada de tratamiento, y esto quedó reflejado por una disminución del cVLDL (11,76%) también durante la fase combinada de tratamiento. Si este efecto de disminución reduce el riesgo de enfermedad cardiovascular es, hasta el momento, desconocido, pese a que los triglicéridos séricos aumentados puede ser un factor de riesgo independiente para la enfermedad cardiovascular^{29,59-65}.

Se cree que el cHDL es un factor importante que contribuye al efecto cardioprotector del THS, por lo que parece lícito plantear su utilización en las mujeres que tengan asociados factores de riesgo cardiovasculares y cifras plasmáticas elevadas de cLDL o para la prevención secundaria en caso de cardiopatía isquémica^{10,29,55,66-69}. El efecto positivo del estradiol oral sobre el cHDL sérico total no fue tal, como cabía esperar, aunque la adición de acetato de noretisterona revirtió la situación, reversión que afectó significativamente a la subfracción cHDL2. Las mujeres con una gran dispersión de concentraciones normales de HDL2 pueden presentar una respuesta beneficiosa en los cambios apreciados con el THS³¹. Con el estradiol transdérmico no se apreció un cambio significativo con el estrógeno solo, pero sí con el progestágeno añadido. Autores como Spencer et al²⁹ y Stampfer et al⁷⁰ señalan que, pese a que esto podría interpretarse como un efecto deletéreo, debe apreciarse que las

contribuciones de las subfracciones HDL al riesgo cardiovascular son consideradas, hoy día, menos importantes de lo que anteriormente se estimaba.

Los efectos del estradiol oral sobre las concentraciones plasmáticas de Lp(a) fueron intensos, sufriendo esta subfracción lipídica un descenso del 32,98% que llegó al 36,08% en la fase combinada. Diversos estudios que examinaron los efectos del THS sobre los valores de Lp(a) señalan reducciones entre el 14 y el 50%^{22,27,71-75} cuando se utilizaban estrógenos conjugados equinos. En otros informes se han señalado reducciones menos intensas, entre el 16 y el 30%, con la utilización de 17 β -estradiol oral^{35,36,57,76,77}. Spencer et al²⁹ han comunicado con este estrógeno una reducción del 37%. El β -estradiol transdérmico disminuye las concentraciones de Lp(a) en un 11% en un estudio de Lobo et al⁷¹, y en un 16,53% (fase de estrogenoterapia sola) y un incremento del 6,29% (fase combinada) en el estudio de Spencer et al²⁹. Farish et al³⁷ ha comunicado que el acetato de noretisterona sólo reduce las concentraciones de Lp(a), pero la dosis utilizada en dicho estudio fue mayor que la empleada en los regímenes de THS convencional. En el estudio de Spencer et al²⁹, como hemos comentado, el efecto del acetato de noretisterona añadido incrementó la reducción previa de Lp(a) en la fase de estrógenos solos, pero únicamente en pequeño grado. Los gestágenos C19, como noretisterona y levonorgestrel, se pueden oponer a los aumentos de HDL⁷⁸, aunque Jensen y Christiansen⁷⁹ habían probado que el aumento de la dosis de estrógenos provoca un aumento de HDL dependiente de la dosis. Se cree que una concentración elevada de Lp(a) puede ser un factor de riesgo independiente, tanto para la enfermedad cardiovascular como para la cerebrovascular⁸⁰⁻⁸³, lo cual en las mujeres parece ser independiente de las concentraciones de HDL o de LDL^{29,75}. Para Spencer et al²⁹ diversas y variadas limitaciones estadísticas y metodológicas pondrían en tela de juicio las conclusiones de estos estudios⁸⁰⁻⁸³, ya que existen otros datos prospectivos que ponen de manifiesto que no hay relación entre Lp(a) y enfermedad cardíaca coronaria^{84,85}, aunque estos estudios fueron realizados utilizando exclusivamente sujetos varones. El Framingham Heart Study⁸⁶ demostró que el riesgo poblacional atribuible asociado con valores elevados de Lp(a) para enfermedad cardíaca coronaria en mujeres era del 17,66%, similar al riesgo secundario a hipercolesterolemia (18,8%). Por tanto, existe controversia sobre el papel de la Lp(a) como factor de riesgo dependiente para la enfermedad coronaria. Es posible que la Lp(a) contribuya a la enfermedad coronaria a través de mecanismos sinérgicos con el cLDL^{29,64}, como sugirió un estudio

de la hipercolesterolemia familiar⁸⁷ y el Göttingen Risk Incidence and Prevalence Study (GRIPS)⁸⁸.

Los progestágenos androgénicos y la tibolona, una molécula con propiedades estrogénicas, progestágenas y androgénicas, también disminuyen la lipoproteína A⁸⁹. Teóricamente este efecto puede ser beneficioso, pero la consecuencia clínica actual es desconocida³¹. En contraste, los progestágenos menos androgénicos no impiden el incremento de cHDL inducido por el efecto del estrógeno, pero no disminuyen la lipoproteína A. El efecto de los progestágenos en la oxidación de las lipoproteínas es aún desconocido³¹. Dependiendo de su androgenicidad los progestágenos reducen la secreción de LDL y disminuyen los triglicéridos²⁶, efecto claramente beneficioso. Estos efectos no se observan con tanta claridad en progestágenos no androgénicos³¹.

Vemos, pues, que según los esteroides usados y la vía de administración se puede obtener una variedad de diferentes efectos en los lípidos, y las lipoproteínas aportan un balance positivo; además existen otros factores de riesgo que se pueden beneficiar del THS⁹⁰.

Este estudio, similar a otros^{29,35}, parece poner de manifiesto que la adición, de forma secuencial, de progestágeno tiene una variedad de efectos que podrían ser, en conjunto, potencialmente beneficiosos para el riesgo cardiovascular.

A modo de epílogo señalemos que en el ensayo PEPI (Postmenopausal Estrogen Progestin Interventions), de 3 años de duración, los estrógenos aislados, o combinados con un gestágeno, mejoraron los valores de lipoproteínas y aminoraron los de fibrinógeno, sin efectos detectables sobre los valores de insulina o la presión arterial tras la provocación⁹¹. No se produjeron efectos adversos a largo plazo de los gestágenos añadidos, especialmente cuando se administran dosis adecuadas de estrógenos. Este hecho podría tener la máxima importancia en la mejoría del patrón lipídico para aminorar el riesgo cardiovascular³⁰. Los datos del Nurses Health Study también prueban que la adición de los gestágenos no reduce los beneficios cardiovasculares de los estrógenos⁴².

RESUMEN

OBJETIVO: analizar los efectos de 17 β -estradiol oral frente al transdérmico, administrados ambos con adición secuencial de acetato de noretisterona oral, sobre las concentraciones séricas de lípidos y lipoproteínas en mujeres posmenopáusicas.

PACIENTES Y MÉTODO: análisis abierto, aleatorio, con grupos de estudio paralelos. Se incluyeron 56 mujeres posmenopáusicas, con problemas propios

del climaterio, las cuales por lo demás estaban sanas. De éstas, 45 cumplieron los criterios del estudio. Un total de 45 mujeres posmenopáusicas fueron distribuidas aleatoriamente para recibir 17 β -estradiol-estriol oral o bien 17 β -estradiol transdérmico, junto con la adición cíclica de acetato de noretisterona durante 48 semanas. Las concentraciones séricas de colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), apolipoproteínas y lipoproteínas (a) fueron determinadas basalmente, después de 46 semanas (fase estrogénica sola) y a las 48 semanas (fase estrogénico-progestágena) de tratamiento.

RESULTADOS: la terapia oral con estradiol no afectó a las concentraciones de colesterol sérico total durante la fase únicamente estrogénica, pero durante la fase combinada hubo un descenso del 5,29% ($p < 0,05$) debido a una disminución del 6,89% en los valores de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad ($p < 0,01$). La terapia oral también incrementó las concentraciones de triglicéridos séricos en un 14,28% durante la fase únicamente estrogénica ($p < 0,05$). Durante la fase combinada de terapia transdérmica hubo un descenso del 19,80% en las concentraciones de triglicéridos séricos ($p < 0,01$) y del 5,92% en los valores de HDL ($p < 0,05$). El estradiol oral redujo las concentraciones de lipoproteína en un 32,98% durante la fase únicamente estrogénica y en un 36,08% con la adición de acetato de noretisterona ($p < 0,01$). La terapia transdérmica no tuvo efectos significativos sobre la lipoproteína (a).

CONCLUSIONES: aparte de un descenso menor en las concentraciones de HDL3 en mujeres a las cuales se les estaba administrando 17 β -estradiol transdérmico, la coadministración de progestágenos orales en general mejoró, en vez de empeorar, el perfil de lipoproteínas séricas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arqueros Álvarez JJ, Rodríguez Callejo J, Cortejoso Hernández FJ, Mora Cepeda P. Cambios metabólicos en el climaterio. En: Comino Delgado R, editor. La menopausia. Madrid: Ediciones CEA S.A., 1990; 19-41.
2. Healy B. The Yentl síndrome. N Engl J Med 1991; 325: 274-276.
3. Herrera Peral J, Villegas Muñoz E. Climaterio: modificaciones lipídicas y riesgo cardiovascular. En: Palacios Gil-Antuñano S, editor. Climaterio y menopausia. Madrid: Mirpal, 1992; 147-165.
4. American College of Physicians. Guidelines for counselling postmenopausal women about preventive hormone therapy. Ann Intern Med 1992; 117: 1038-1041.

5. Stevenson L, Crook D, Godsland I. influence of age and menopause of serum lipids and lipoproteins in healthy women. *Atherosclerosis* 1993; 98: 83-90.
6. Brow SA, Hutchinson R, Morrisett J. Plasma lipid, lipoprotein cholesterol, and apoprotein distribution in selected US communities. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1139-1158.
7. Stevenson JC, Crook D, Godsland IF, Lees B, Whitehead MI. Oral versus transdermal hormone replacement therapy. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38: 30-35.
8. Samsøe G. Hormone replacement therapy and cardiovascular disease. *Int J Fertil Menopausal Stud* 1993; 38: 23-29.
9. Lobo RA, Speroff L. International consensus conference on postmenopausal hormone therapy and the cardiovascular system. *Fertil Steril* 1994; 62 (Supl 2): 1765-1795.
10. Ramírez Torres JM, Pérez Vicente A, Gamez Ruiz F. Climatario. Patología médica frecuente: HTA, dislipemias y diabetes. Manejo práctico de las mismas. En: Herrera Peral J, editor. *Climaterio y menopausia. Respuestas actuales*. Madrid: Ela, 1995; 257-278.
11. Vilariño A, Tempone A, Contreras Ortiz O. Hormonas sexuales y riesgo cardiovascular. En: Pérez-López FR, editor. *Hormonas y antihormonas en ginecología*. Zaragoza: Prentice Hall, 1998; 321-324.
12. Silverstolpe P, Gustafson A. Lipid metabolic studies in oophorectomized women. Effect of three different progestogens. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1979; 88 (Supl): 89-95.
13. Hortland M, McNamara J. Some atherogenic concomitants of menopause. The Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1976; 103: 304-311.
14. Campos H, McNamara J, Wilson P. Differences in low density lipoprotein subfractions and apoproteins in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 30-35.
15. Berg G, Halpern H, Vilariño A. Plasmatic apolipoprotein and lipid composition of lipoprotein in pre and postmenopausal women. *Eur Menopause J* 1997; 4: 4-13.
16. Centerwall B. Premenopausal hysterectomy and cardiovascular disease. *Am J Obstet Gynecol* 1981; 139: 58-61.
17. Arca M, Lena Vega G, Grundy S. Hypercholesterolemia in postmenopausal women. *JAMA* 1994; 271: 453-459.
18. Berg G, González A, Vilariño A. Hepatic lipase in postmenopausal women: correlation with LDL and HDL. *Gynecol Endocrinol* 1998; 12: 8.
19. Barret-Connor E, Bush T. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265: 1861-1867.
20. Stampfer M, Colditz G, Willet W. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: ten-year follow-up the Nurses' Health Study. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-762.
21. Heckbert S, Weiss N, Koepsell T. Duration of estrogen replacement therapy in relation to the risk of incident myocardial infarction in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1330-1336.
22. Nabulsi A, Folsom AR, White A. Association of hormone-replacement therapy with various cardiovascular risk factor in postmenopausal women. The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *N Engl J Med* 1993; 328: 1069-1075.
23. Wrenn BG. The effect of the estrogen on the female cardiovascular system. *Med J Aus* 1992; 156: 204-208.
24. Wallentin R, Larsson Cohn U. Metabolic and hormonal effects of postmenopausal oestrogen replacement treatment II plasma lipids. *Acta Endocrinol* 1977; 86: 597-607.
25. Bush T, Cowan L, Barret Connor E. Estrogen use and all causes mortality: preliminary results from Lipids Research Clinics Program: Follow up study. *JAMA* 1983; 249: 903-906.
26. Crook P, Cust M, Gangar K. Comparison of transdermal and oral estrogen/progestin hormone replacement therapy: effects on serum lipid and lipoprotein. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 950-955.
27. Sack F, Walsh B. The effect of reproductive hormones on serum lipoprotein: unresolved issues in biology and clinical practice. Multidisciplinary perspective on menopause. *Annals N Y Acad Sci* 1990; 592: 272-285.
28. Ryjpkema F, Sander A. Effect of menopausal hormone replacement therapy on serum lipid. *Maturitas* 1990; 12: 259-285.
29. Spencer C, Crook D, Ross D, Cooper A, Whitehead M, Stevenson J. A randomised comparison of the effects of oral versus transdermal 17 β -estradiol, each combined with sequential oral norethisterone acetate, on serum lipoprotein levels. *Br J Obstet Gynaecol* 1999; 106: 948-953.
30. Panay N, Studd J. Tratamiento hormonal sustitutivo e intolerancia a la progesterona. En: Whitehead M, editor. *Tratamiento hormonal sustitutivo*. Guía del prescriptor. Nueva York, Londres. Parthenon Publishing Group Limited, 1999; 151-167.
31. Calaf Alsina J, Guinot Gasull M. Enfermedades cardiovasculares y terapia hormonal sustitutiva. En: Navarro Clemente J, Calaf Alsina J, Comino Delgado R, Ferrer Barriendos J, Magnani Pérez E, Parrilla Paricio JJ et al, editores. *El Climatario*. Barcelona: Masson, 1999; 157-163.
32. Bengtsson C, Björkelund C, Lapidus L, Lissner L. Associations of serum lipids concentrations and obesity with mortality in women: 20 year follow up of participants in prospective population study in Gothenburg, Sweden. *Br Med J* 1993; 307: 1385-1388.
33. Farish E, Fletcher CD, Hart DM. Lipoprotein and apoprotein levels in postmenopausal women during treatment with norethisterone. *Clin Chim Acta* 1986; 159: 147-151.
34. Barnes RB, Roy S, Lobo RA. Comparison of lipid and androgen levels after conjugated estrogen or depo-medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1985; 66: 217-219.
35. Crook D, Godsland L, Hull J, Stevenson J. Hormone replacement therapy with dydrogesterone and 17 beta-oestradiol: effects on serum lipoproteins and glucose tolerance during 24 month follow-up. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 298-304.
36. Van Der Mooren M, Demacker P, Thomas C, Born G, Rolland R. A 2-year study on the beneficial effects of 17 beta-oestradiol-dydrogesterone therapy on serum lipoprotein and Lp(a) in postmenopausal women: no additional unfavourable effects of dydrogesterone. *Eur J Obstet Gynecol* 1993; 52: 117-123.
37. Farish E, Rolton M, Barnes J, Hart D. Lipoprotein (a) concentrations in postmenopausal women taking norethisterone. *BMJ* 1991; 303: 694.
38. Henderson B, Ross R, Lobo RA, Pike M, Mack T. Re-evaluating the role of pregestin therapy after the menopause. *Fertil Steril* 1988; 49 (Supl): 95-155.
39. Ross R, Paganini-Hill A, Mack T, Merderson B. Cardiovascular benefits of estrogen replacement therapy. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160: 1301-1306.
40. Falkerborn M, Persson I, Adami H. The risk of acute myocardial infarction after oestrogen and oestrogen-progestogen replacement. *Br J Obstet Gynaecol* 1992; 99: 821-828.
41. Psaty B, Heckbert S, Atkins D. The risk of myocardial infarction associated with combined use of estrogens and progestin in postmenopausal women. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1333-1339.

42. Grodstein F, Stampfer M, Manson J, Colditz GA, Willet WC, Rosner B et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 453-461.
43. Grodstein F, Stampfer M, Colditz G, Willet WC, Manson JE, Joffe M et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality. *N Engl J Med* 1997; 336: 1769-1775.
44. Farish E, Fletch C, Dagen M. Lipoprotein and apolipoprotein levels in postmenopausal women on continuous oestrogen/progestogen therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96: 358-364.
45. Warnick G, Albers J. A comprehensive evaluation of the heparin-manganese precipitation procedure for estimating high density lipoprotein cholesterol. *J Lipid Res* 1978; 19: 65-76.
46. Gidez L, Miller G, Burstein M, Slagle S, Eder H. Separation and quantitation of subclasses of human plasma high density lipoproteins by a simple precipitation procedure. *J Lipid Res* 1982; 23: 1206-1223.
47. Havel R, Eder M, Bragdon J. The distribution and composition of ultracentrifugally-separated lipoproteins in human serum. *J Clin Invest* 1955; 34: 1345-1353.
48. Mount J, Kearney E, Rossenev M, Slavin B. Immunoturbidimetric assays for serum apolipoproteins AI, B using Cobas Bio centrifugal analyser. *J Clin Pathol* 1988; 41: 471-474.
49. Crook D, Goddard I, Worthington M, Felton C, Proudler A, Stevenson J. A comparative metabolic study of two low estrogen dose oral contraceptives containing gestodene or desogestrel progestins. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169: 183-189.
50. Cano Sánchez A. Introducción a la patología cardiovascular en el climaterio. En: Ribes Rubira C, editor. IV Congreso Nacional de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Santander: SEGO-Copicentro, 1996; 1-3.
51. The Writing Group for the PEPI Trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273: 199-208.
52. Gerharg M, Ganz P. How do we explain the clinical benefits of estrogen? *Circulation* 1995; 92: 5-8.
53. Burch D, Spowart K, Jesinger D, Randall S, Smith S. A dose-ranging study of the use of cyclical dydrogesterone with continuous 17 beta oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1995; 102: 243-248.
54. Jensen J, Nilas L, Christiansen C. Cyclic changes in serum cholesterol and lipoproteins following different dose of combined postmenopausal hormone replacement therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1986; 93: 613-618.
55. Newnham HH. Oestrogens and atherosclerotic vascular disease lipid factors. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1993; 7: 61-93.
56. Gelfand M, Fugere P, Bissonnette F. Cardiovascular risk factors during sequentially combined 17-beta oestradiol and dydrogesterone (Femoston): results from a one-year study in postmenopausal women. *Maturitas* 1997; 26: 125-132.
57. Hangqi W, Lippuner K, Riesen W, Jaeger P, Virkhauser M. Long term influence of different postmenopausal hormone replacement regimens on serum lipids and lipoprotein (a): a randomised study. *Br J Obstet Gynaecol* 1997; 104: 708-711.
58. Walsh, Schiff L, Rosner B, Greenberg L, Raunikaar V, Sacks F. Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. *N Engl J Med* 1991; 325: 1196-1204.
59. Hunninghake D, editor. Lipid disorders. *Med Clin North Am* 1994; 78: 301-320.
60. Drexel H, Amann F, Beran J. Plasma triglycerides and three lipoprotein cholesterol fractions are independent predictors of the extent of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1994; 90: 2230-2235.
61. Hokanson J, Austin M. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3: 213-219.
62. Dueñas Díez JL. Efectividad de las terapias hormonales en la patología cardiovascular del climaterio y alternativas a la THS. En: Ribes Rubira C, editor. IV Congreso Nacional de la Asociación Española para el Estudio de la Menopausia. Santander: SEGO-Copicentro, 1996; 27-30.
63. Austin M, Mokanson J, Edwards K. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81: B7-B12.
64. Ginsberg HN, Golberg JJ. Trastornos del metabolismo de las lipoproteínas. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martín JB, Kasper DL et al, editores. Harrison. Principios de Medicina Interna. II (14.^a ed.). Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1998; 243-244.
65. Whooley MA, Grady D, Cummings SR, Green J, Wintfeld N, Atkins CD et al. Postmenopausal hormone therapy and mortality [carta]. *N Engl J Med* 1997; 337: 1389.
66. Bush T, Barrett-Connor E, Cowan L. Cardiovascular mortality and non-contraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study. *Circulation* 1987; 75: 1102-1109.
67. Jacobs DJ, Mebane I, Bangdiwala S, Criqui M, Tyroler H. High density lipoprotein cholesterol as a predictor of cardiovascular disease mortality in men and women: the follow-up study of the Lipid Research Clinics Prevalence Study. *Am J Epidemiol* 1990; 131: 3247.
68. Granfone A, Campos H, McNamara JR. Effects of estrogen replacement on plasma lipoproteins and apolipoproteins in postmenopausal, dislipemic women. *Metabolism* 1992; 41: 1193-1187.
69. Hong MK, Romm PA, Reagan K, Green C, Rackley CE. Effects of estrogen replacement therapy on serum lipids value and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1992; 59: 176-178.
70. Stampfer M, Sack F, Salvini S, Willett W, Hennekens C. A prospective study of cholesterol, apolipoproteins, and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1991; 325: 373-381.
71. Lobo RA, Notelovitz M, Bernstein L, Khan F, Ross R, Paul W. Lp(a) lipoprotein: relationship to cardiovascular disease risk factors, exercise, and estrogen. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 166: 1182-1190.
72. Sacks F, McPherson R, Walsh B. Effect of postmenopausal estrogen replacement on plasma Lp(a) lipoprotein concentration. *Arch Intern Med* 1994; 154: 1106-1110.
73. Kim C, Jang H, Cho D, Min Y. Effects of hormone replacement therapy on lipoprotein (a) and lipids in postmenopausal women. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 275-281.
74. Mendoza S, Velázquez E, Osona A, Hamer T, Cluek C. Postmenopausal cyclic estrogen-progestin therapy lowers lipoprotein (a). *J Lab Clin Med* 1994; 123: 837-841.
75. Mimer M, Sinnott M, Cooke T, Kelly A, McGill T, Harrison R. A 2-year study of lipid and lipoprotein changes in postmenopausal women with tibolone and estrogen-progestin. *Obstet Gynecol* 1996; 87: 593-599.
76. Tonstad S, Ose L, Gorbitz C, Djoseand O, Bard J, Fruchart J. Efficacy of sequential hormone replacement therapy in the treatment of hypercholesterolaemia among postmenopausal women. *J Intern Med* 1995; 238: 39-47.

77. Haines C, Chung T, Chang A, Masarei J, Tomlinson B, Wong E. Effect of oral estradiol and other lipoproteins in postmenopausal women. A randomised, double blind placebo-controlled, cross-over study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 866-872.
78. Whitcroft SI, Crook D, Marsh MS. Long term effects of oral and transdermal hormone replacement therapies on serum lipid and lipoprotein concentrations. *Obstet Gynecol* 1994; 84: 1-5.
79. Jensen J, Christiansen C. Dose-response effects on serum lipids and lipoproteins following combined oestrogen-progestogen therapy in postmenopausal women. *Maturitas* 1987; 9: 259-266.
80. Murai A, Miyahara T, Fujimoto N, Matzuda M, Kameyama M. Lp(a) lipoprotein as a risk factor for coronary heart disease and cerebral infarction. *Atherosclerosis* 1986; 59: 199-204.
81. Heinrich J, Sandkamp M, Kokott R, Schulte M, Assman G. Relationship of lipoprotein (a) to variables of coagulation and fibrinolysis in a healthy population. *Clin Chem* 1991; 37: 1950-1954.
82. Schwartzman R, Cox I, Poloniecki J, Crook R, Seymour C, Kaski J. Elevated plasma lipoprotein (a) associated with coronary artery disease patients with chronic stable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1260-1266.
83. Solymoss B, Marcil M, Wesolowska E, Gilfix B, Lesperance J, Campeau A. Relation of coronary artery disease in women aged less than 60 years of age to the combined elevation of serum lipoprotein (a) and total cholesterol to high density cholesterol ratio. *Am J Cardiol* 1993; 72: 1215-1219.
84. Ridker P, Hennekens C, Stampfer A. A prospective study of lipoprotein (a) and the risk of myocardial infarction. *JAMA* 1993; 270: 2195-2199.
85. Cantin B, Cargnon F, Moorjani S. Is lipoprotein (a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 519-525.
86. Boston A, Cagnon D, Cupples L. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 90: 1688-1695.
87. Seed M, Hopplcher F, Reaveley D. Relation of lipoprotein (a) concentration and apolipoprotein (a) phenotype to coronary artery disease in familial hypercholesterolaemia. *N Engl J Med* 1990; 322: 1494-1499.
88. Cremer P, Nagel D, Labrot B. Lipoprotein (a) as predictor of myocardial infarction in comparison to fibrinogen, LDL cholesterol and other risk factors: results from the prospective Göttingen Risk and Prevalence Study (GRIPS). *Eur J Clin Invest* 1994; 24: 444-453.
89. Wolfe BM, Huff MW. Effect of low dosage progestin-only administration upon plasma triglycerides and lipoprotein metabolism in postmenopausal women. *J Clin Invest* 1993; 92: 456-461.
90. Stevenson JC. The metabolic and cardiovascular consequences of HRT. *Br J Clin Pract* 1995; 49: 87-90.
91. Miller VT, Bush T, Wood PD. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the postmenopausal estrogen/progestin interventions (PEPI) trial. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 199-205.

Fe de errores

En la tabla 1 del editorial del volumen 28 número 6, junio-julio de 2001 se deslizaron dos errores involuntarios:

Donde dice *C. por síndrome fetal debe decir sufrimiento fetal.*

La mortalidad perinatal indicada en %, evidentemente debe ser el mismo valor en ‰.