

Lipoproteína a, aterosclerosis y terapia hormonal de reemplazo

Miguel Lugones Botell ¹ y Daysi A. Navarro Despaigne ²

Resumen

Se realizó una revisión sobre la lipoproteína plasmática, Lp(a), cuyo papel fisiológico es poco conocido. Se ha descrito una asociación entre las concentraciones aumentadas de Lp(a) y el proceso aterosclerótico. Además, su exceso podría inducir una disminución de la actividad fibrinolítica y, por tanto, favorecer la trombosis. También analizamos la terapia hormonal de reemplazo. En relación con los efectos positivos, mejora los síntomas climatéricos y previene la osteoporosis, aunque entre los efectos adversos en las mujeres que la siguen, se ha descrito un ligero aumento del riesgo del tromboembolismo venoso, y más recientemente, en estudios realizados en EE.UU. en los años 2002 y 2004, en el ya conocido estudio (*Women's Health Initiative Study*), se reportó mayor incidencia de eventos cardiovasculares para la terapia combinada con estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona, y de *stroke* para la terapia estrogénica. Estos estudios pusieron en su lugar los efectos de esta terapia, que no es totalmente inocua. Se precisan estudios más amplios para definir el papel de la terapia hormonal de reemplazo y otras medidas terapéuticas sobre el sistema hemostático, el metabolismo lipídico y la enfermedad cardiovascular.

Palabras clave: Lipoproteína a, terapia hormonal de reemplazo, hormonas.

La Lp(a) es una lipoproteína plasmática diferente de las clásicamente conocidas, una partícula circulante del plasma, cuya función exacta en el organismo no ha sido esclarecida todavía. Inicialmente descrita por *Berg* en 1963, ¹ el estudio de la Lp(a) ha suscitado gran interés, sobre todo a raíz de la observación de que su concentración plasmática está relacionada positivamente con un incremento del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares, aterosclerosis y/o trombosis. El análisis de la estructura de la Lp(a) puede ser de gran utilidad para desvelar las bases de sus propiedades protrombóticas.

La Lp(a) es una lipoproteína muy semejante a la lipoproteína de baja densidad (LDL), ya que consta de un núcleo lipídico y de una partícula de apolipoproteína B-100; sin embargo, la Lp(a) también posee una apolipoproteína que la singulariza, la apo(a), que posee una fuerte homología estructural con el plasminógeno, que es el cimógeno de la enzima fibrinolítica plasmina. El núcleo lipídico de la Lp(a) es similar al de la LDL, ² y está esencialmente constituido por triglicéridos y ésteres de colesterol.

Desarrollo

Metabolismo

La Lp(a) es sintetizada por las células hepáticas, y su vida media se ha estimado en 3,9 días. Su

fisiológico es todavía poco conocido, y no se ha identificado ninguna enfermedad asociada directamente con niveles bajos de Lp(a), lo que sugiere que la partícula de Lp(a) no está implicada en procesos biológicos vitales. Una de las funciones que posiblemente desempeña la Lp(a) es la de actuar como vehículo para el colesterol durante las lesiones vasculares. Su unión a la fibrina y a las células circulantes que migran a nivel de las lesiones vasculares, podría contribuir a la distribución de colesterol a nivel del endotelio dañado. Otro papel fisiológico que podría desempeñar la Lp(a) es el de detoxificador, pues acumularía y desactivaría lípidos biológicamente activos a través de la apo H unida a los KIV-2 y KIV-6. Sin embargo, muchos estudios clínicos han demostrado que la Lp(a) tiene un papel activo en el desarrollo de los procesos ateroscleróticos y trombóticos.

La mayoría de los estudios retrospectivos concluyen que la Lp(a) representa un factor de riesgo independiente para enfermedades cardiovasculares, como es el caso del infarto de miocardio, enfermedades coronarias y también cerebro vasculares.³⁻⁸ Se considera que a partir de un umbral de 30 mg/dL (la concentración plasmática de Lp(a) varía entre < 0,1 mg/dL y > 100 mg/dL) el riesgo de enfermedad cardiovascular se duplica.^{3,9}

Aunque actualmente se admite que la concentración plasmática de Lp(a) es relativamente estable durante toda la vida, y que solo ciertos estados patológicos como las enfermedades renales crónicas o síndromes inflamatorios pueden alterar los niveles plasmáticos de Lp(a), algunas evidencias sugieren que la concentración de Lp(a) puede variar de forma menor en sujetos sanos. Por ello, se sugiere que una determinación correcta y más precisa de los niveles plasmáticos individuales de Lp(a) se ha de obtener tras determinaciones periódicas realizadas durante varias semanas. Los cambios hormonales también pueden modificar la concentración plasmática de la Lp(a). Así, la disminución de estrógenos durante la menopausia se asocia a un aumento de la concentración plasmática de Lp(a). La terapia hormonal de reemplazo (THR) provoca una estabilización de la concentración de Lp(a) que vuelve a valores premenopáusicos.¹⁰⁻¹² Se ha observado que los factores ambientales, la edad, el sexo y la dieta, son variables que influyen en la concentración plasmática de algunas lipoproteínas, aunque no tienen un efecto apreciable en la variación de los niveles plasmáticos de Lp(a).

Genética

El gen de la apo(a) pertenece a una familia de genes que incluye entre otros miembros el gen del plasminógeno y 2 pseudogenes de función desconocida. El gen de la apo(a) está localizado en el brazo del cromosoma 6 y tiene una transmisión genética que obedece a una ley mendeliana con una herencia codominante autosómica.^{13,14}

Lipoproteína (a): fisiopatología y consideraciones clínicas y terapéuticas

La apo (a) está codificada por un gen localizado en el brazo corto del cromosoma 6, como ya señalamos, adyacente al gen responsable del plasminógeno. Existe un elevado polimorfismo genético, y se han encontrado múltiples alelos codificadores de Apo (a), lo que da lugar a gran heterogeneidad de estas partículas, con tamaños variables desde 400 a 800 kDa. Se sintetiza preferentemente en el hígado, aunque otros órganos como el cerebro o el testículo también pueden sintetizarla, si bien es la Apo (a) de origen hepático la que se encuentra en el plasma.

Las concentraciones plasmáticas de Lp(a) presentan un espectro muy amplio, tanto en varones como en hembras, y pueden oscilar desde cantidades mínimas de difícil detección, inferiores a 1 mg/dL, hasta valores de 200 mg/dL. Esta variabilidad en las concentraciones plasmáticas de Lp(a) se ha puesto en relación con el polimorfismo genético de estas partículas y de su tamaño; las partículas de mayor tamaño se segregarían a menor velocidad, determinando inferior número y concentración.

Además, se han señalado diversas situaciones patológicas asociadas a valores elevados de Lp(a): cardiopatía coronaria, hipercolesterolemia familiar, obesidad, obesidad androide, alteración de la tolerancia a la glucosa, diabetes mellitus con o sin con afección macro vascular, hipertensión arterial o insuficiencia renal, y en las tiroiditis autoinmune.¹⁵⁻²⁴

Acciones biológicas

Por el momento, se ignora la función biológica de las partículas de Lp(a). Parece evidente que constituyen una forma de transporte plasmático de lípidos y, sobre todo, de ésteres de colesterol, pero su finalidad concreta en el individuo normal no está establecida. En principio, un estado de buena salud se relaciona con valores bajos de Lp(a). *Brown y Goldstein* han propuesto que la Lp(a) realiza una función complementaria o de emergencia en el transporte de colesterol, llevándolo a zonas de la pared arterial alterada y, en concreto, a los fibroblastos para permitir su proliferación reparadora, dado que existen aumentos plasmáticos de Lp(a) en relación con lesiones isquémicas cardiovasculares.

En la actualidad, por los conocimientos disponibles en torno a esta lipoproteína, su importancia radica fundamentalmente en el papel que parece desempeñar en los procesos fisiopatológicos relacionados con la hemostasia y la aterogénesis. Por su similitud estructural con el plasminógeno, y por su capacidad de unión a los receptores de este impediría su acción, resultando de ello inhibida o aminorada la fibrinólisis. Se ha descrito que podría alterar la función del endotelio vascular, por su unión a la tetranectina endotelial, y la agregación plaquetaria, por mediación de la integrina.²⁵⁻²⁷

Por otra parte, la fagocitosis de partículas de Lp(a), especialmente las oxidadas o modificadas por formación de complejos de tipo proteoglucano, transforma a los macrófagos de la pared arterial en células espumosas, con liberación de citocinas que estimulan la proliferación de las células musculares de la pared arterial. En resumen, la capacidad aterógena de las partículas de Lp(a) resultaría de la acumulación de estas en la placa ateromatosa, con depósito de LDL y de colesterol, y de la conversión en células espumosas de los macrófagos que las fagocitan con liberación de citocinas, lo que favorece la formación de trombosis y dificulta la fibrinólisis.

Lipoproteína (a) y cardiopatía coronaria

Un gran número de trabajos han confirmado la asociación de valores elevados de Lp(a) con cardiopatía coronaria.²⁸ En pacientes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, tras ajustar otros factores de riesgo, los valores medios de Lp(a) son los mejores predictores de la aparición de episodios de cardiopatía coronaria. Pero no en todos los estudios se ha observado relación entre cifras de Lp(a) y la cardiopatía coronaria, y se ha sugerido que podría depender de los valores coexistentes de LDL; si estos están elevados, sí habría una buena correlación.^{29,30}

En general, se admite que concentraciones de Lp(a) superiores a 30 mg/dL se asocian a historia familiar

de cardiopatía coronaria de aparición temprana, tanto en hombres como en mujeres, si coexisten valores permisivos de LDL superiores a 120-130 mg/dL. Por otro lado, parece demostrado que la persistencia de niveles altos de Lp(a) en pacientes que han logrado un descenso importante de LDL desde valores previos elevados, no supone un mayor riesgo de episodios cardiovasculares. Por ello, como medida de prevención primaria de la cardiopatía isquémica en pacientes hipercolesterolémicos con Lp(a) elevada, algunos autores aconsejan una terapia hipocolesterolemizante más agresiva, planteándose entre sus objetivos reducir los valores de LDL por debajo de 110-120 mg/L. Estos objetivos son más rigurosos que los establecidos por el *National Cholesterol Education Program* (NCEP), que recomienda mantener unos valores de LDL inferiores a 160 mg/dL, en ausencia de otros factores de riesgo, o inferiores a 130 mg/dL, en presencia de alguno de ellos

Lipoproteína (a) y THR

La menopausia conlleva cambios lipídicos adversos, caracterizados por un aumento de las concentraciones de LDL y una disminución de las de alta densidad (HDL), y se han observado, además, concentraciones altas de Lp(a).³¹

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.

La terapia estrógena de reemplazo tiene múltiples efectos. En relación con los efectos positivos, se ha indicado que mejora los síntomas climatéricos, previene las enfermedades crónicas como la osteoporosis, y la enfermedad de Alzheimer. Entre los efectos adversos, en las mujeres que siguen THR se ha descrito un ligero aumento del riesgo del tromboembolismo venoso y más recientemente, en los estudios del *Women's Health Initiative Study* (WHI) publicado en julio de 2002, se reportó mayor incidencia de eventos cardiovasculares.

Con relación al efecto de los estrógenos sobre el metabolismo lipídico, este 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.^{32,33}

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 provocan una disminución del índice de pulsatilidad arterial, por lo que puede disminuir el vasoespasmo arterial.

Existen divergencias en la bibliografía sobre los efectos de la THR sobre la hemostasia; pero 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.

En la actualidad, el posible efecto beneficioso de la THR en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular en mujeres posmenopáusicas con enfermedad coronaria establecida, es controvertido, lo que se acentuó más por los resultados del estudio WHI. 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 HERS, demostró que la THR 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.

No obstante, el estudio HERS indica que la THR 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 THR. ³⁴

A partir de los resultados obtenidos en investigaciones como el WHI y otras, las que pusieron de manifiesto tanto la ineficacia de la THR para la prevención primaria y secundaria cardiovascular, como los efectos secundarios de la misma sobre todo en población mayor de 60 años, la Sección Cubana de Climaterio y Menopausia acordó:

1. No utilizar la combinación hormonal de estrógenos y progestágenos en presentación combinada continua por tiempo prolongado, y mucho menos en mujeres de la tercera edad.
2. No generalizar estos efectos negativos a otros tipos de terapia hormonal.
3. Que el diagnóstico médico social constituya la base de la decisión terapéutica.
4. Que la decisión del empleo de la THR sea siempre individualizada.
5. Que la THR sea indicada por facultativos con experiencias para el tratamiento de esta terapéutica.

Conclusiones

Como conclusión se puede señalar que en la posmenopausia existe un aumento del riesgo de la enfermedad cardiovascular debido a múltiples factores, entre los que se encuentran el aumento del índice de masa corporal y de la glucosa, las modificaciones del metabolismo lipídico, siendo el incremento en los niveles de Lp(a) uno de los más importantes, lo que unido a las alteraciones de la hemostasia, favorece el desarrollo de fenómenos trombóticos.

Los resultados de investigaciones relativas al empleo de la THR, fundamentalmente los expuestos en el estudio WHI, donde se encontró mayor incidencia de eventos cardiovasculares en pacientes con esquemas de tratamiento a base de estrógenos conjugados equinos y medroxiprogesterona, y más recientemente, en marzo de 2004, con mayor frecuencia de *stroke* con el uso de estrógenos conjugados solos, pusieron de manifiesto la ineficacia cardiovascular de esta terapéutica, así como sus efectos secundarios, o sea, que esta terapia no es totalmente inocua.

Se precisan estudios que permitan definir la utilidad de la THR aislada o en combinación con otras medidas terapéuticas sobre el sistema hemostático, el metabolismo lipídico y la enfermedad

cardiovascular.

Summary

Lipoprotein a, atherosclerosis and replacement hormone therapy

A review of plasmatic lipoprotein, Lp(a), whose physiological role is little known, was made. An association between the augmented concentrations of Lp(a) and the atherosclerotic process has been described. Besides, its excess may lead to a reduction of the fibrinolytic activity and, therefore, favor thrombosis. The replacement hormone therapy was also analyzed. In relation to its positive effects, it improves the climacteric symptoms and prevents osteoporosis. Among its adverse effects, it has been observed a mild increase of the risk for venous thromboembolism and, more recently, in the already known Women's Health Initiative Study, it was reported a higher incidence of cardiovascular events for the combined therapy with equine conjugated estrogens and medroxyprogesterone, and of stroke for the estrogenic therapy. These studies put in their place the effects of this therapy that is not totally innocuous. . Wider studies are necessary to determine the role of replacement hormone therapy and other therapeutic measures on the hemostatic system, lipid metabolism and cardiovascular disease.

Key words: Lipoprotein a, replacement hormone therapy, hormones.

Referencias bibliográficas

1. Enríquez L, Matas P. Lipoproteína (a): fisiopatología y consideraciones clínicas y terapéuticas. *Med Clín* 2001; 116(19): 746-9.
2. Sommer A, Gorges R, Kostner GM, Paltauf F, Hermetter A. Sulhydryl-selective fluorescence labeling of lipoprotein (a) reveals evidence for one single disulfide linkage between apoproteins (a) and B-100. *Biochemistry*. 1991; 30: 11245-9.
3. Dahlen GH, Guyton JR, Attar M, Farmer JA, Kautz JA, Gotto Jr AM. Association of levels of lipoprotein Lp(a), and other lipoproteins with coronary artery disease documented by angiography. *Circulation* 1986; 74:758-65.
4. Sandkamp M, Funke H, Schulte H, Kohler E, Assmann G. Lipoprotein(a) is an independent risk factor for myocardial infarction at a young age. *Clin Chem* 1990;36:2023.
5. Graziani MS, Zanolla L, Righetti G, Nicoli M, Modena N, Dimitri G, et al. Lipoprotein(a) concentrations are increased in patients with myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Eur J Clin Chem Clin Biochem*; 1993;31:135-7.
6. Hearn JA, DeMaio Jr SJ, Roubin GS, Hammarstrom M, Sgoutas D. Predictive value of lipoprotein (a) and other serum lipoproteins in the angiographic diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66:1176-80.
- 7.

- Schreiner PJ, Morrisett JD, Sharrett AR, Patsch W, Tyroler HA, Wu K, et al. Lipoprotein(a) as a risk factor for preclinical atherosclerosis. *Arterioscler Thromb*. 1993;13:826-33.
8. Shintani S, Kikuchi S, Hamaguchi H, Shiigai T. High serum lipoprotein(a) levels are an independent risk factor for cerebral infarction. *Stroke* 1993;24:965-9. 116.
9. Kostner GM, Avogaro G, Cazzolato G, Marth E, Bittolo-Bon, Quinci GB. Lipoprotein Lp(a) and the risk for myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 1981;38:51-61.
10. Nazir DJ & McQueen MJ. Monthly intra-individual variation in lipoprotein(a) in 22 normal subjects over 12 months. *Clin Biochem*. 1997;30:163-70.
11. Garnotel R, Monier F, Lefèvre F, Gillery P. Long-term variability of serum lipoprotein(a) concentrations in healthy fertile women. *Clin Chem Lab Med*. 1998;36:317-21.
12. Jenner JL, Ordovas JM, Amon-Fava S, Schaefer PW, Castelli WP, Schaefer EJ. Effects of age, sex, and menopausal status on plasma lipoprotein(a) levels. The Framingham Offspring study. *Circulation*. 1993;87:1135-41.
13. Frank SL, Klisak I, Sparkes RS, Mohandas T, Tomlinson JE, McLean JW, et al. The apolipoprotein (a) gene resides on human chromosome 6q26-27, in close proximity to the homologous gene for plasminogen. *Hum Genet* 1988;79:352-6.
14. Lindhal G, Gersdorf E, Menzel HJ, Duba C, Cleve H, Humphries S, et al. The gene for the Lp(a)-specific glycoprotein is closely linked to the gene for plasminogen on chromosome 6. *Hum Genet* 1989;81:149-52.
15. Djurovic S, Berg K. Epidemiology of Lp(a); its role in atherosclerotic thrombotic disease. *Clin Genet* 1997; 52: 281-92.
16. Wiklund O, Angelin B, Olofsson SO, Eriksson M, Fager G, Berglund L et al. Apolipoprotein (a) and ischaemic heart disease in familial hypercholesterolaemia. *Lancet* 1990; 335: 1360-3.
17. Mbewu A, Bhatnagar D, Durrington PN, Hunt L, Ishola M, Arrol S. Serum lipoprotein (a) in patients heterozygous for familial hypercholesterolemia, their relatives, and unrelated control populations. *Arterioscler Thromb* 1991; 11; 940-6.
18. Enríquez L, Ollero R, Iglesias M, González-Quijano A, Rodríguez MA. Prevalencia de Lp(a) elevada en hipercolesterolemia familiar heterocigótica [resumen]. *Endocrinología*. 2000; 47 (Supl 1): 55. 26.
19. Pandolfi C, Pellegrini L, Dede A, Lo Vecchio M, Mercantini F. Lipoprotein (a), parameter of lipid metabolism and hemostasis in obese patients. *Minerva Endocrinol* 1997; 22: 13-7.
20. Wassef N, Sidhom G, Zakareya el-K, Mohamed el-K. Lipoprotein (a) in androide obesity and NIDDM. *Diabetes Care* 1997; 20: 1693-6.
- 21.

- Davies M, Rayman G, Day J. Incidencia creciente de enfermedades coronarias en personas con deterioro de la tolerancia a la glucosa: ¿está relacionada con mayores concentraciones de lipoproteína (a)? *Br Med J* 1992; 2 (Supl E): 42-3.
22. Haffner SM, Tuttle K, Rainwater DL. Lack of change of lipoprotein (a) concentration with improved glycemic control in subjects with type II diabetes. *Metabolism* 1992; 41: 116-20.
23. Hancu N, Netea MG, Iancu S. Serum lipoprotein (a) is increased in Hypertensive NIDDM patients. *Diabetes Care* 1995; 18: 879-80.
24. De Lima JJ, Maranhao JE, Latrilha M da C, Diamnet J, Romao JE, Kneger E et al. Early elevation of lipoprotein (a) levels in chronic renal insufficiency. *Ren Fail* 1997; 19: 145-154. 32
25. Harpel PC, Gordon BR, Parker TS. Plasmin catalyzes binding of lipoprotein (a) to immobilized fibrinogen and fibrin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86: 3847-51.
26. Kostner GM, Krempler F. Lipoprotein (a). *Curr Opin Lipid* 1992; 3: 279-84.
27. Malle E, Sattler W, Ibovnik A, Steinmetz A, Kostner G. Binding of Lp(a) to human blood platelets [resumen]. *Clin Genet* 1997; 52: 281-92.
28. Danesh J, Collin R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary hearth disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102: 1082-5.
29. Batalla A, Rodríguez-Reguero JJ, Iglesias G, Hevia S, Braga S, Fernández-Bustillo E et al. La lipoproteína (a) es predictora de severidad angiográfica en varones menores de 50 años con inicio clínico de enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1047-51.
30. Maher VMG, Brown BG, Marcovina SM, Hillger LA, Zhao XQ, Albers JJ. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein (a). *JAMA* 1995; 274: 1771-4.
31. 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: 1849-54.
32. 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: 717-22.
33. 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: 979-86.
34. 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: 605-13.

Recibido: 12 de febrero de 2004. Aprobado: 20 de abril de 2004.

Dr. *Miguel Lugones Botell*. Policlínico Universitario "26 de Julio", municipio Playa, Ciudad de La Habana, Cuba.

1

Especialista de II Grado en Ginecología y Obstetricia. Profesor Auxiliar. Experto Latinoamericano en Climaterio y Menopausia. Diplomado en Investigación sobre Aterosclerosis. Secretario del Grupo Cubano de Climaterio y Menopausia.

2

Especialista de II Grado en Endocrinología. Profesora Titular. Experta Latinoamericana en Climaterio y Menopausia. Vicepresidenta del Grupo Nacional de Climaterio y Menopausia.