

Efectos del estradiol y acetato de noretisterona sobre los lípidos y la lipoproteína (a) sérica en posmenopáusicas ooforectomizadas

Drs. Eduardo Reyna-Villasmil, Mery Guerra-Velásquez, Mg. Sc. Nadia Reyna-Villasmil, Lics. Jorly Mejía-Montilla, Ina Flores-Montero

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

RESUMEN

Objetivo: Determinar los efectos del estradiol y acetato de noretisterona sobre el perfil lipídico y la lipoproteína (a) en posmenopáusicas sanas ooforectomizadas.

Métodos: Se incluyeron treinta y seis mujeres sometidas a histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral con síntomas climatéricos. Las posmenopáusicas fueron tratadas con 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona diario por 12 meses. Se midieron las concentraciones séricas de triglicéridos, HDL colesterol, LDL colesterol y colesterol y lipoproteína (a) al inicio del estudio y a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento.

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

Resultados: No se observaron cambios estadísticamente significativos en los promedios de colesterol, triglicéridos y LDL colesterol después de 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento cuando se comparó con los valores iniciales ($P = ns$). Desde los primeros 3 meses de tratamiento se observó un incremento en los valores de HDL colesterol ($P < 0,05$). Durante los 3 primeros meses de tratamiento los niveles de lipoproteína (a) no variaron en forma significativa ($P = ns$). A partir de los 6 meses de tratamiento y a los 9 y 12 meses, estos niveles séricos se incrementaron en forma estadísticamente significativa cuando se compararon con los valores iniciales ($P < 0,05$).

Conclusiones: La administración oral de estradiol y acetato de noretisterona produce cambios significativos en los niveles de HDL colesterol y lipoproteína, sin afectar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y LDL colesterol en posmenopáusicas ooforectomizadas.

Palabras clave: Lípidos. Lipoproteína (a). Estradiol. Acetato de noretisterona. Posmenopausia. Ooforectomía.

SUMMARY

Objective: To determine the effects of estradiol and norethisterone acetate combination on lipid profile and lipoprotein (a) in healthy oophorectomized postmenopausal women.

Method: Thirty six patients who underwent hysterectomy and salpingo-oophorectomy with climacteric symptoms were included. Patients were treated with 2 mg of estradiol and 1 mg of norethisterone acetate daily for 12 months. Serum concentrations of triglycerides, HDL cholesterol, LDL cholesterol, cholesterol and lipoprotein (a) were measured at baseline and at 3, 6, 9 and 12 months of treatment.

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

Results: There were not statically significant changes in mean values of cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol after 3, 6, 9 and 12 months of treatment when compared with baseline values ($P = ns$). An increased in HDL cholesterol values were seen since 3 first months of treatment. During the first 3 months of treatment lipoprotein (a) levels did not vary significantly ($P = ns$). From 6 months of treatment, and at 9 and 12 months, these serum levels raised significantly when compared with baseline values ($P < 0,05$).

Conclusions: Oral administration of estradiol and norethisterone acetate produces significant changes in HDL and lipoprotein (a) values, without affecting serum concentrations of cholesterol, triglycerides and LDL cholesterol in oophorectomized postmenopausal women.

Key words: Lipids. Lipoprotein (a). Estradiol. Norethisterone acetate. Post menopause. Oophorectomy.

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones en los lípidos y las lipoproteínas (disminución del HDL colesterol (HDL-C) y aumento de la LDL colesterol (LDL-C), lipoproteína (a) y de los triglicéridos) ha sido asociado en estudios epidemiológicos con un aumento en el riesgo de enfermedades cardiovasculares (1-4). El déficit de estrógenos junto con el envejecimiento aumenta el riesgo de enfermedades cardiovasculares en las mujeres, y esto ha sido establecido de manera definitiva en diferentes estudios clínicos y epidemiológicos (5-9). Mientras que las concentraciones séricas de colesterol total, LDL-C y triglicéridos aumenta (10), la de HDL-C disminuye después de la menopausia (11). Estudios clínicos han demostrado que la terapia hormonal (TH) disminuye los valores de colesterol total y LDL-C y aumenta los de HDL-C (12,13). La administración de TH induce cambios en el perfil lipídico, los cuales son considerados cardioprotectores en las menopáusicas (14,15). Más recientemente, sin embargo, un estudio clínico de la TH como prevención secundaria de enfermedad cardiovascular no apoyó el efecto benéfico de la TH sobre los eventos cardiovasculares. En la actualidad, se ha descrito un incremento en el riesgo de nuevos eventos cardiovasculares en el primer año de tratamiento a pesar de los efectos favorables sobre los lípidos (16). Estas conclusiones han sido apoyadas por el estudio WHI, un estudio con estrógenos equinos conjugados y acetato de medroxiprogesterona para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares (17,18).

La lipoproteína (a) es un marcador independiente de enfermedad cardiovascular. Los niveles de lipoproteína (a) aumentan después de la menopausia. Los estudios epidemiológicos han demostrado una asociación positiva entre las concentraciones elevadas de lipoproteína (a) y el riesgo tanto de enfermedad cardíaca coronaria como de accidentes cerebrovasculares (3,4). La administración de algunos preparados de TH oral puede producir una disminución en los niveles de lipoproteína (a) en las posmenopáusicas (19-22).

El objetivo de la investigación fue determinar los efectos del estradiol y acetato de noretisterona sobre el perfil lipídico y la lipoproteína (a) en las posmenopáusicas sanas ooforectomizadas.

MÉTODOS

Se incluyeron treinta y seis mujeres atendidas en

forma ambulatoria en la consulta de menopausia del Hospital Central "Dr. Urquinaona". Las posmenopáusicas tenían entre 41 y 59 años de edad, fueron sometidas a histerectomía y salpingo-ooforectomía bilateral con síntomas climatéricos, fumaban menos de 5 cigarrillos por día y eran normotensas (menos de 140/90 mmHg). Ninguna de las mujeres había usado previamente TH y no utilizaron medicamentos que alteraran el metabolismo de los lípidos, antihipertensivos, vitaminas u antioxidantes en los 3 meses previos al inicio o durante el estudio. Se excluyeron las menopáusicas con consumo de alcohol, enfermedad cardíaca, neoplásica, cerebrovascular, trombo-embólica, hepática o renal previa. La cirugía se practicó por lo menos 3 meses antes que las mujeres se incluyeran en el estudio. El estado menopáusico se confirmó por niveles hormonales de estradiol menor de 30 pg/mL y hormona folículo estimulante (FSH) sérica mayor de 35 mUI/L. Se le realizó electrocardiograma a todas las participantes, y aquellas que presentaron electrocardiogramas anormales fueron excluidas del estudio.

Las posmenopáusicas fueron tratadas con 2 mg de estradiol y 1 mg de acetato de noretisterona diario por 12 meses. Las muestras de sangre venosa se tomaron en la mañana, después de por lo menos 12 horas de ayuno, al momento del inicio del estudio y a los 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento.

Las concentraciones plasmáticas de hormona foliculoestimulante y estradiol se midieron con un equipo de quimioluminiscencia. Las concentraciones séricas de lipoproteína (a) se midieron utilizando una prueba nefelométrica. El límite de detección fue de 10 mg/dL y el rango de detección fue de 10 a 160 mg/dL. Los coeficientes de variación intra ensayo fueron de < 3 %.

Las concentraciones de triglicéridos, HDL-C, LDL-C y colesterol fueron medidas por pruebas enzimáticas utilizando un autoanalizador. Los valores de LDL-C fueron calculados por medio de la fórmula de Friedewald.

Los datos se reportan como promedio \pm desviación estándar. La prueba de análisis de varianza (ANOVA) con posprueba de Dunnett para medidas repetidas se utilizó para evaluar los cambios en la lipoproteína (a) y el perfil lipídico en cada uno de los períodos de tratamiento. Un valor de $P < 0,05$ fue aceptado como significativo.

RESULTADOS

Las características clínicas y de laboratorio

EFFECTOS DEL ESTRADIOL Y ACETATO DE NORETISTERONA

iniciales de las 36 posmenopáusicas se muestran en el Cuadro 1.

Los efectos del estradiol y acetato de noretisterona sobre el perfil lipídico y las lipoproteínas se muestran en el Cuadro 2. No se observaron cambios estadísticamente significativos en los promedios de colesterol, triglicéridos y LDL-C después de 3, 6, 9 y 12 meses de tratamiento cuando se comparó con

los valores iniciales (P = ns). En los primeros 3 meses de tratamiento se observó un incremento significativo en los valores de HDL de 20,3 %, llegando a un incremento máximo de 24,4 % a los 12 meses de tratamiento (P < 0,05) Figura 1.

Durante los 3 primeros meses de tratamiento los niveles de lipoproteína (a) no variaron en forma significativa (P = ns). A partir de los 6 meses de tratamiento, los niveles séricos se incrementaron en forma estadísticamente significativa al compararlo con los valores iniciales (P < 0,05) y este incremento también fue significativo a los 9 y 12 meses de tratamiento (P < 0,05), aunque los valores promedios fueron similares en los tres últimos períodos estudiados. Los valores promedio de lipoproteína (a) se incrementaron 16,8 %, alcanzando el incremento máximo a los 9 meses de tratamiento (43,1 %). Las variaciones en las concentraciones se muestran en la Figura 2.

Cuadro 1

Características clínicas y de laboratorio de las posmenopáusicas al inicio del estudio.

Edad, años	48,9 ± 4,6
Edad de la menopausia en años	44,6 ± 3,6
Índice de masa corporal, kg/m ²	31,1 ± 3,8
Presión arterial sistólica, mmHg	117 ± 11,2
Presión arterial diastólica, mmHg	76,1 ± 5
FSH, mUI/L	80,1 ± 40,4
Estradiol, pg/mL	23,6 ± 8,6

Cuadro 2

Lípidos y lipoproteínas séricas en cada uno de los períodos de estudio

(n = 36)	Inicial	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses
Colesterol, mg/dL	216,3 ± 21,4	208,5 ± 30,7	205,0 ± 29,1	201,4 ± 26,1	206,9 ± 37,3
Triglicéridos, mg/dL	128,7 ± 11,2	124,1 ± 9,1	126,5 ± 7,2	123,7 +/- 9,4	127,4 ± 6,1
LDL-C, mg/dL	132,4 ± 26,4	130,1 ± 22,1	131,7 ± 19,1	125,6 ± 29,1	131,5 ± 21,1
HDL-C, mg/dL	46,3 ± 9,1	55,7 ± 7,6*	57,5 ± 5,6*	56,8 ± 7,3*	57,6 ± 6,0*
Lipoproteína (a), mg/dL	35,7 ± 22,1	41,7 ± 29,1	50,6 ± 21,1*	51,1 ± 19,7*	50,9 +/- 20,1*

*P < 0,05

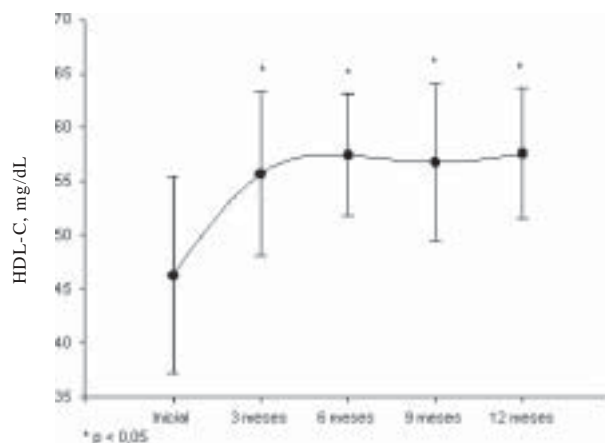


Figura 1. Valores séricos promedio de HDL-C.

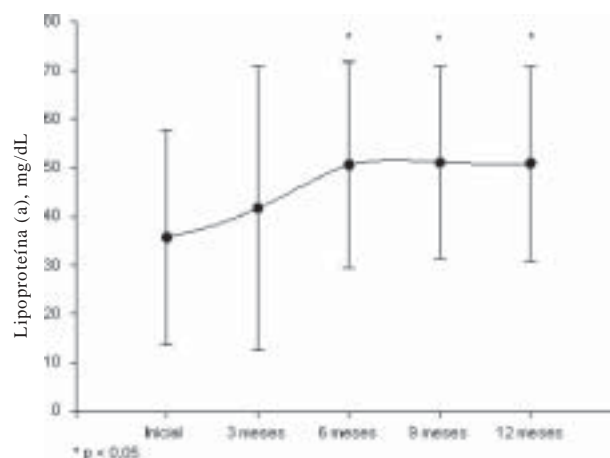


Figura 2. Valores séricos promedio de lipoproteína (a).

DISCUSIÓN

Silverman (23) describió que una mujer blanca de 50 años tiene 10 veces más posibilidades de morir de una enfermedad cardiovascular que de una fractura de cadera o de cáncer de mama. La asociación entre la TH y la enfermedad cardiovascular ha sido descrita en diferentes investigaciones epidemiológicas. Las mujeres que reciben terapia hormonal experimentan, al menos en estudios observacionales, una menor tasa de enfermedades cardiovasculares que aquellas que no reciben hormonas (24-26). Por otra parte, pocos estudios, principalmente los controlados al azar, han demostrado riesgo de enfermedad cardiovascular en posmenopáusicas que utilizan la terapia (27,28).

Se conoce que el uso de estrógenos modifica el perfil lipídico y los niveles de lipoproteínas (29,30). La terapia con estrógenos ha demostrado que reduce los niveles séricos de LDL-C e incrementa los de HDL-C en una forma dependiente de la dosis (26). Los efectos de los estrógenos orales y transdérmicos sin oposición sobre el metabolismo de los lípidos - lipoproteínas están claramente definidos por una gran cantidad de estudios; sin embargo, sobre los efectos del estradiol y acetato de noretisterona es poco lo que se conoce en la actualidad.

Los estrógenos equinos conjugados orales disminuyen el colesterol total y la LDL-C e incrementan los niveles de HDL-C (31,32). Los estrógenos orales (0,625 mg de estrógenos conjugados o su equivalente diario) disminuyen la LDL-C alrededor de 10 % a 15 % y aumenta la HDL-C en más de 10 % (26). Kiran y col. (33) encontraron que en promedio, 0,625 mg/día de estrógenos conjugados lleva a un incremento del 1 % en las concentraciones de HDL-C y disminuye en 4 % las concentraciones de LDL-C. Un aumento de 1 mg/dL en los niveles de HDL-C está asociado con una reducción aproximada de 3 % - 5 % en el riesgo de enfermedad coronaria, y una disminución de 1 mg/dL en los niveles de LDL-C está asociado con cerca de 2 % de disminución del riesgo; por lo tanto los cambios inducidos por los estrógenos pueden llevar a una disminución relativamente grande del riesgo (32). En esta investigación los niveles de colesterol total y LDL-C no variaron significativamente con el uso del estradiol y acetato de noretisterona. Los niveles de HDL-C aumentaron en forma significativa comparado con los valores iniciales.

El estradiol transdérmico disminuye el colesterol total y el LDL-C y no aumenta los niveles de

triglicéridos, lo cual puede observarse con los estrógenos orales en algunas mujeres con cierta predisposición. La elevación de los niveles de triglicéridos, está en forma general, inversamente relacionados con las concentraciones de HDL-C y es un factor de riesgo para enfermedad cardíaca aterosclerótica en las mujeres (29). En este estudio, los niveles de triglicéridos no variaron en forma con el uso de la combinación.

La vía metabólica de la lipoproteína (a) es distinta de las otras lipoproteínas. El efecto de las hormonas sexuales sobre el metabolismo de la lipoproteína (a) no está claro (15). La administración de estrógenos orales puede causar una disminución de los niveles de lipoproteína (a) en las menopáusicas. Bukowska y col. (19) describieron que la concentración de lipoproteína (a) disminuye en 14 % después de la administración oral de 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados y en 16 % después del uso de 1,25 mg. Sumino y col. (20) detectaron que 0,625 mg de estrógenos equinos conjugados disminuían los niveles de lipoproteína (a) en las posmenopáusicas. Meschia y col. (34) demostraron que la terapia hormonal con estrógenos reduce la concentración de lipoproteína (a) tanto por vía oral como transdérmica. Por otra parte, Vehkavaara y col. (35) reportaron que el uso de estrógenos orales y no los estrógenos transdérmicos o el placebo disminuían las concentraciones de lipoproteína (a). En esta investigación, después de 6 meses de tratamiento, los niveles de lipoproteína (a) aumentaron en forma significativa al compararlo con los valores iniciales.

Odmak y col. (22) demostraron que el estradiol y acetato de noretisterona disminuía en forma significativa las concentraciones de lipoproteína (a) en posmenopáusicas. Los hallazgos de esta investigación con relación a la lipoproteína (a) contradicen estos datos. Esta discrepancia puede ser explicada por algunas diferencias en las características de las menopáusicas (en el estudio de Odmak y col. (22), el índice de masa corporal del grupo de mujeres estudiadas fue de $25,1 \pm 3,9$ kg/m² mientras que en este estudio fue de $31,3 \pm 3,8$ kg/m²) o a un probable error dependiente del tamaño de la muestra. Debido a que la lipoproteína (a) es un marcador independiente de enfermedad cardiovascular, se necesitan nuevas investigaciones para aclarar el efecto del estradiol y acetato de noretisterona sobre los niveles de lipoproteína (a).

Se concluye que la administración oral de estradiol y acetato de noretisterona produce cambios significativos en los niveles de HDL-C y lipoproteína

(a), sin afectar las concentraciones séricas de colesterol, triglicéridos y LDL-C en posmenopáusicas ooforectomizadas.

REFERENCIAS

- Sharrett A, Ballantyne C, Coady S, Heiss G, Sorlie P, Catellier D, et al. Atherosclerosis Risk in Communities Study Group. Coronary heart disease prediction from lipoprotein cholesterol levels, triglycerides, lipoprotein(a), apolipoproteins A-I and B, and HDL density subfractions: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 2001;104:1108-1113.
- Reissigova J, Tomeckova M. State of the art coronary heart disease risk estimations based on the Framingham heart study. *Cent Eur J Public Health*. 2005;13:180-186.
- Luc G, Bard J, Arveiler D, Ferrieres J, Evans A, Amouyel P, et al. PRIME Study Group. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: The PRIME Study. *Atherosclerosis*. 2002;163:377-384.
- Jovicic A, Ivanisevic V, Ivanovic I. Lipoprotein(a) in patients with carotid atherosclerosis and ischemic cerebrovascular disorders. *Atherosclerosis*. 1993;98:59-65.
- Santoro N, Col N, Eckman M, Wong J, Pauker S, Cauley J, et al. Therapeutic controversy: Hormone replacement therapy - Where are we going? *J Clin Endocrinol Metab*. 1999;84:1798-1812.
- Seed M, Knopp R. Estrogens, lipoproteins, and cardiovascular risk factors: An update following the randomized placebo-controlled trials of hormone-replacement therapy. *Curr Opin Lipidol*. 2004;15:459-467.
- Stampfer M, Colditz G, Willett W, Manson J, Rosner B, Speizer F, et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease: Ten-year follow-up from the nurse's health study. *N Engl J Med*. 1991;325:756-762.
- Palacios S, Borrego R, Forteza A. The importance of preventive health care in post-menopausal women. *Maturitas*. 2005;52(Suppl):53-60.
- Mack W, Slater C, Xiang M, Shoupe D, Lobo R, Hodis H. Elevated subclinical atherosclerosis associated with oophorectomy is related to time since menopause rather than type of menopause. *Fertil Steril*. 2004;82:391-397.
- de Aloysio D, Gambacciani M, Meschia M, Pansini F, Bacchi Modena A, Bolis P, et al. The effect of menopause on blood lipid and lipoprotein levels: The Icarus Study Group. *Atherosclerosis*. 1999;147:147-153.
- Shai I, Rimm E, Hankinson S, Curhan G, Manson J, Rifai N, et al. Multivariate assessment of lipid parameters as predictors of coronary heart disease among postmenopausal women: Potential implications for clinical guidelines. *Circulation*. 2004;110:2824-2830.
- Christiansen C. Hormone replacement therapy for the postmenopausal women. *Maturitas*. 2001;38(Suppl):1-5.
- Febres Balestrini F, Terán Dávila J. Enfermedad cardiovascular aterosclerótica en la mujer posmenopáusicas. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia*. Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.123-131.
- Palacios A. Efecto de la terapia hormonal de reemplazo sobre la enfermedad vascular aterosclerótica. En: Terán Dávila J, Febres Balestrini F, editores. *Medicina del climaterio y la menopausia*. Caracas: Editorial Ateproca; 1999.p.279-290.
- Haines C, Chung T, Masarei J, Tomlinson B, Lau J. An examination of the effect of combined cyclical hormone replacement therapy on lipoprotein(a) and other lipoproteins. *Atherosclerosis*. 1996;119:215-222.
- Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women: Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA*. 1998;280:605-613.
- Rossouw J, Anderson G, Prentice R, La-Croix A, Kooperberg C, Stefanick M, et al, Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*. 2002;288:321-333.
- Molina Vílchez R. Terapia de reemplazo hormonal para las posmenopáusicas después del ensayo WHI. *Rev Obst Ginecol Venez*. 2002;62:229-233.
- Bukowska H, Stanosz S, Zochowska E, Millo B, Sieja K, Chelstowski K, et al. Does the type of hormone replacement therapy affect lipoprotein (a), homocysteine, and C-reactive protein levels in postmenopausal women? *Metabolism*. 2005;54:72-78.
- Sumino H, Ichikawa S, Sakamoto H, Sawada Y, Kumakura H, Takayama Y, et al. Effects of conjugated equine estrogen and medroxyprogesterone acetate on lipoprotein(a) and other lipoproteins in Japanese postmenopausal women with and without dyslipidemia. *Horm Res*. 2004;62:1-9.
- Zegura B, Keber I, Sebestjen M, Koenig W. Double blind, randomized study of estradiol replacement therapy on markers of inflammation, coagulation and fibrinolysis. *Atherosclerosis*. 2003;168:123-129.
- Odmark I, Backstrom T, Haeger M, Jonsson B, Bixo M. Effects of continuous combined conjugated estrogen/medroxyprogesterone acetate and 17beta-estadiol/norethisterone acetate on lipids and lipoproteins. *Maturitas*. 2004;48:137-146.
- Silverman S, Delmas P, Kulkarni P, Stock J, Wong M, Plouffe L. Comparison of fracture, cardiovascular event, and breast cancer rates at 3 years in postmenopausal women with osteoporosis. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52:1543-1548.

24. Rackley C. Hormones and coronary atherosclerosis in women. *Endocrine*. 2004;24:245-250.
25. Grodstein F, Stampfer M. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovasc Dis*. 1995;38:199-210.
26. Herrington D. Estrogen and the heart: Choices for prevention of coronary vascular disease. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1055:227.
27. Grodstein F, Manson J, Colditz G, Willett W, Speizer F, Stampfer M. A prospective, observational study of postmenopausal hormone therapy and primary prevention of cardiovascular disease. *An Intern Med*. 2000;133:933-991.
28. Rexrode K, Manson J, Lee I, Ridker P, Sluss P, Cook N, et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women. *Circulation*. 2003;108:1688-1693.
29. Nanda S, Gupta N, Mehta H, Sangwan K. Effect of oestrogen replacement therapy on serum lipid profile. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003;43:213-216.
30. Chiuvè S, Martin L, Campos H, Sacks F. Effect of the combination of methyltestosterone and esterified estrogens compared with esterified estrogens alone on apolipoprotein CIII and other apolipoproteins in very low density, low density, and high density lipoproteins in surgically postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004;89:2207-2213.
31. NIH Consensus Conference. Triglyceride, high-density lipoprotein, and coronary heart disease: NIH Consensus Development Panel on Triglyceride, High-Density Lipoprotein, and Coronary Heart Disease. *JAMA*. 1993;269:505-510.
32. 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.
33. Kiran G, Kiran H, Ekerbicer H. Serum lipid and lipoprotein changes induced by preparations containing low-dose ethinylestradiol plus levonorgestrel. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2003;43:145-147.
34. Meschia M, Bruschi F, Soma M, Amicarelli F, Paoletti R, Crosignani P. Effects of oral and transdermal hormone replacement therapy on lipoprotein(A) and lipids: A randomized controlled trial. *Menopause*. 1998;5:157-162.
35. Vehkavaara S, Silveira A, Hakala-Ala-Pietila T, Virkamaki A, Hovatta O, Hamsten A, et al. 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.

Correspondencia a:
Hospital Central "Dr. Urquinaona"
Final Av. El Milagro.
Maracaibo, Estado Zulia.
Venezuela.
Teléfono: 0416-2605233.
E-mail: sippenbauch@medscape.com

La SOGV informa que la siguiente obra de Editorial Médica Panamericana se encuentra disponible en nuestra Biblioteca a la orden para su consulta

Atlas Color de Citología e Histología

Kuhnet

AUTOR: WOLFGANG KÜHNEL: Profesor del Instituto de Anatomía Universität zu Lübeck, Lübeck, Alemania.

Sobre la obra

El Atlas Color de Citología e Histología de Kuhnel, con una trayectoria de más de 50 años y traducido a 8 idiomas ha demostrado ser un clásico de la especialidad. Esta nueva edición, corregida y aumentada, cumple con el objetivo original de poner en manos de los estudiantes un atlas práctico y útil que permita comprender las estructuras histológicas y microanatómicas elementales del organismo, complete las clases teóricas y sea de ayuda orientativa, sobre todo en las clases prácticas con el microscopio. Sus aspectos más destacados.

Contiene 682 ilustraciones de excelente calidad, de las técnicas histológicas más avanzadas y de microscopía electrónica.

Los textos muy breves fueron perfeccionados, aumentados y puestos al día a la luz de los conocimientos actuales.

Se ha mejorado la presentación gráfica: los capítulos están señalados por indicadores en color se han agregado en el texto los números correspondientes a las referencias en las figuras, lo que facilita la rápida comprensión e integración entre el texto y la imagen.

Incluye un apéndice final con 16 cuadros que permiten comprobar, por comparación con las ilustraciones, si se ha aprendido a ver lo esencial. Un tomo 536 páginas. Encuadernación: Rústica. tomo: 12,5 x 19. Edición 2005 ISBN: 84-7903-835-7