

Influencia de la presencia de sofocos durante la menopausia sobre el metabolismo del óxido nítrico. Efecto del tratamiento hormonal sustitutivo

Mariano Leal Hernández^a, José Abellán Alemán^a,
Luis F. Carbonell Meseguer^b, Julián Díaz Fernández^b,
Francisco Alberto García Sánchez^c y José María Martínez Selva^c

^aMedicina Interna. CS Benijáfan-San Andrés. Murcia. ^bDepartamento de Fisiología y Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. ^cDepartamento de Psicofisiología. Facultad de Psicología-Educación. Universidad de Murcia.

FUNDAMENTO: Determinar si la presencia de sofocos durante la menopausia se asocia a alteraciones en el metabolismo del óxido nítrico, actividad antioxidante total y otros parámetros bioquímicos. Determinar el efecto del tratamiento hormonal sustitutivo (THS) sobre el metabolismo del óxido nítrico, actividad antioxidante total y otros parámetros bioquímicos en mujeres menopáusicas con sofocos y sin ellos.

PACIENTES Y MÉTODOS: Estudio experimental que incluye 29 mujeres menopáusicas con sofocos (se les aplicó THS a 12) y 20 sin sofocos (se les aplicó THS a 6), sanas, de 45 a 55 años de edad, con un período de menopausia de entre uno y 5 años. Grupo control formado por 14 mujeres en edad fértil. Determinación de estradiol, nitritos-nitratos, actividad antioxidante total y parámetros generales, antes y 4-6 meses después del THS.

RESULTADOS: Previamente al THS la presencia de sofocos se asoció a un menor nivel de actividad antioxidante total ($p < 0,05$) en plasma, sin diferencias en las concentraciones de nitritos-nitratos. El THS se asoció a un incremento en las concentraciones de nitritos-nitratos y actividad antioxidante total ($p < 0,05$) en las mujeres menopáusicas, independientemente de que presenten sofocos o no.

CONCLUSIONES: La presencia de sofocos durante la menopausia indica un mayor grado de estrés oxidativo y por tanto un mayor riesgo cardiovascular. El THS disminuye el grado de estrés oxidativo y aumenta los metabolitos derivados del óxido nítrico en las mujeres menopáusicas con o sin sofocos.

Palabras clave: Sofocos; Menopausia; Óxido nítrico; Tratamiento hormonal sustitutivo

Influence of the presence of hot flushes during the menopause in the metabolism of nitric oxide. Influence of hormone replacement therapy

BACKGROUND: To assess if the hot flushes during the menopause are associated to alterations in the metabolism of nitric oxide, total antioxidant activity and other biochemical parameters. To evaluate the effect of hormone replacement therapy (HRT) in the metabolism of nitric oxide, total antioxidant activity and biochemistry in menopausal women with and without hot flushes.

PATIENTS AND METHODS: Experimental study. This study included 29 healthy menopausal women with hot flushes (12 with HRT) and 20 without them (6 with HRT), 45-55 years old, with duration of menopause ranging from 1 to 5 years. Control group included 14 fertile women. Determinations of estradiol, nitrite-nitrate, total antioxidant activity and basic analytic, were performed before previous and after 4-6 month of HRT therapy.

RESULTS: Previously to HRT, hot flushes were associated to smaller level of total antioxidant activity ($p < 0.05$) in plasma, without differences in nitrite-nitrate concentrations. HRT was associated to increase in total antioxidant activity level and nitrite-nitrate concentrations ($p < 0.05$) in menopausal women, with and without hot flushes.

CONCLUSIONS: Hot flushes during the menopause indicate a high level of oxidative stress and a higher cardiovascular risk. HRT decreased the oxidative stress level and increased the nitric oxide derivated metabolites in menopausal women with and without hot flushes.

Med Clin (Barc) 2000; 114: 41-45

Correspondencia: Dr. M. Leal Hernández.
Leales, 29, La Arboleja. 30009 Murcia.

Recibido el 8-2-1999; aceptado para su publicación el 3-6-1999

El aumento de la esperanza de vida en la mujer, que en España se acerca a los 80 años, hace que ésta afronte una tercera parte de su vida en estado posmenopáusico. Este hecho, unido a las amplias posibilidades que ofrece el tratamiento hormonal sustitutivo en cuanto a la reducción de la mortalidad cardiovascular, hace de este período un campo apasionante para la investigación^{1,2}.

Uno de los síntomas que ha cobrado especial importancia durante la menopausia es la presencia de sofocos^{3,4}. Las molestias vasomotoras^{3,5} se dan en el 41% de las mujeres de 39 o más años con ciclos regulares y los síntomas aumentan con la duración del ciclo en la premenopausia. Aparecen con más frecuencia después de la ooforectomía bilateral y tras la histerectomía con conservación de los ovarios que durante la transición menopáusica normal³⁻⁸.

La causa más probable de los sofocos es un cambio en la función hipotalámica como respuesta a una alteración de la retroinformación ovárica^{3,4,6}. Antes de su inicio la temperatura interna es normal, por lo que se cree que los sofocos se desencadenan por una graduación brusca a la baja del termostato central de los centros termorreguladores hipotalámicos^{6,9}. Por qué y cómo es algo que se desconoce. Los sofocos van precedidos de un pico hipotalámico de la hormona inmunorreactiva liberadora de hormona luteinizante (LHRH) y no van acompañados de cambios en las concentraciones de estrona y estradiol⁹. La liberación hipotalámica de betaendorfinas disminuye, mientras que las concentraciones de neurotensina y del péptido relacionado con el gen de la calcitonina (potente vasodilatador) aumentan³.

Dichos sofocos se ha relacionado con un posible estrés oxidativo por desajuste en el estado *redox*¹⁰. También podemos es-

perar que en el momento del sofoco se produzcan alteraciones agudas del metabolismo del óxido nítrico (NO), debido a que el NO es un factor endotelial que induce vasorrelajación mediada por un incremento de GMP^c en las células musculares lisas de la vasculatura^{11,12}, y clínicamente, los sofocos implican un proceso de vasodilatación.

El tratamiento hormonal sustitutivo (THS) es una terapia efectiva en el tratamiento de los sofocos¹³. También se ha descrito que el THS mejora los parámetros relacionados con los factores de riesgo cardiovascular^{1,2,14,15} y el nivel de actividad antioxidante¹⁶⁻¹⁹, además de estimular la síntesis basal de NO endotelial^{20,21}. Los estrógenos estimulan la actividad de la enzima NO sintetasa dependiente del calcio²², es decir, la óxido nítrico sintetasa constitutiva en células endoteliales^{22,23}. También se ha demostrado que los estrógenos incrementan el flujo de la arteria uterina dependiente del NO²⁴, ya que un inhibidor de la síntesis de NO evitaba la citada respuesta.

El propósito del presente estudio es: *a*) determinar si la presencia de sofocos durante la menopausia se asocia o no a alteraciones en el metabolismo del NO, actividad antioxidante total y otros parámetros bioquímicos, y *b*) determinar el efecto del THS sobre el metabolismo del NO, actividad antioxidante total y otros parámetros bioquímicos en mujeres menopáusicas con y sin sofocos.

Material y método

Se contactó inicialmente con 307 mujeres menopáusicas remitidas de 5 consultas desde centros de atención primaria de nuestra región y se seleccionaron entre 1996 y 1997. Para la selección de los grupos se aplicaron los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

1. Mujeres con menopausia natural de edades comprendidas entre 45 y 55 años.
2. Que hubiesen transcurrido entre uno y 5 años desde la última menstruación.
3. Aceptación de la mujer (por escrito), previa información de las características y objetivos del experimento, y comunicación de que podían abandonar el mismo cuando lo desearan.

Criterios de exclusión

1. Insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia miocárdica, enfermedades valvulares, coronariopatías, bloqueos cardíacos, arritmias cardíacas, infarto de miocardio previo, angina de pecho, accidente cerebrovascular previo.
2. Antecedentes de consumo elevado de alcohol, drogas, sujetos con historia de labilidad emocional conocida y psicóticos. Pacientes en los que pueda esperarse una mala observancia al tratamiento o que sean incapaces de seguir las instrucciones.
3. Enfermedades de los sistemas inmunitario, hematopoyético o endocrino (diabetes mellitus).
4. Pacientes con función hepática anormal (SGOT, SGPT) con significación clínica, esto es, mayor de 2 veces el límite superior del rango normal.

TABLA 1

Valores plasmáticos de los parámetros relacionados con el óxido nítrico en la menopausia y en la edad fértil

	Edad fértil	Menopausia	
		No sofocos	Sofocos
Número	14	20	29
Estradiol (pmol/l)	487 (232)	38 (26) ^a	45 (31) ^a
Nitritos-nitratos (μmol/l)	30 (2)	25 (2) ^a	25 (2) ^a
Actividad antioxidante total (μmol/l)	1,49 (0,05)	1,14 (0,04) ^a	0,9 (0,05) ^{a,b}

Valores expresados como media (DE); ^adiferencias respecto a edad fértil; ^bdiferencias respecto a no sofocos.

TABLA 2

Valores plasmáticos de los parámetros de bioquímica general en la menopausia y en la edad fértil

	Edad fértil	Menopausia	
		No sofocos	Sofocos
Número	14	20	29
Glucosa (mg/dl)	89 (11)	94 (6)	94 (9)
Colesterol (mg/dl)	194 (23)	232 (23)*	227 (41)*
Triglicéridos (mg/dl)	95,3 (34,8)	114,7 (30,5)	116,9 (39,8)
Bilirrubina (mg/dl)	0,51 (0,27)	0,61 (0,26)	0,53 (0,23)
Albúmina (g/dl)	4,49 (0,27)	4,57 (0,15)	4,57 (0,19)

Valores expresados como media (DE); *diferencias respecto a edad fértil.

5. Insuficiencia renal (creatinina sérica mayor de 1,5 mg/100 ml).
6. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
7. Enfermedades agudas o enfermedades malignas.
8. Hipertensión arterial.
9. Pacientes que reciban tratamiento hormonal sustitutivo previo o consumiesen fármacos que pudieran interferir con nuestro estudio, tales como bloqueadores beta, ansiolíticos, hipnóticos y psicoestimulantes.

Se obtuvo la aprobación del comité ético y fueron seguidas las normas de la declaración de Helsinki. Los participantes en nuestro estudio, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se dividen en tres grupos:

1. 29 mujeres menopáusicas con sofocos (a 12 de ellas se aplica THS).
2. 20 mujeres menopáusicas sin sofocos (a 6 se aplica THS).
3. 14 mujeres en edad fértil con edades comprendidas entre 35 y 45 años.

El THS aplicado fue el siguiente:

- Parche transdérmico de estradiol 50 μg: se aplican dos unidades a la semana (lunes y jueves) en pauta continua durante todo el mes. Cada parche transdérmico contiene 4 mg de estradiol. La tasa nominal de liberación es de 50 μg/día. Cada parche se mantiene aplicado durante 3-4 días.
- Comprimidos de 5 mg de acetato de medroxi-progesterona: prescribimos un comprimido cada 24 h, los primeros 12 días del mes.

Las mediciones realizadas se efectuaron en dos ocasiones para todas las mujeres. En las que se aplica THS se realizan antes de aplicar el THS y tras 4-6 meses de dicho tratamiento. En las que no se aplicaba THS también se realizaba en dos ocasiones separadas por 4-6 meses para neutralizar el efecto del tiempo. Se determinó estradiol (pmol/l), nitritos + nitratos (μmol/l), actividad antioxidante total (μmol/l), glucosa (mg/dl), colesterol (mg/dl), triglicéridos (mg/dl), bilirrubina (mg/dl) y albúmina (g/dl). Las alícuotas de sangre fueron tratadas cuidadosamente para minimizar los efectos de la hemólisis. Fueron centrifugadas inmediatamente a 3.500 rpm y a 4 °C durante 15 min, conservándose el plasma a -80 °C hasta su análisis.

Los nitritos + nitratos fueron medidos mediante técnica colorimétrica, empleando un equipo Nitrite/nitrate de Boehringer Mannheim (Cat N.º 1746081). El nitrato presente en la muestra es reducido a nitrito por la

NADPH en presencia de la enzima nitrato reductasa. El nitrito formado reacciona con sulfanil-amina y N-etil-enediamina dihidroclorada para dar un cromóforo rojo-violeta. Este cromóforo es medido en función de su absorbancia de 550 nm. El estado antioxidante total fue analizado mediante técnica espectrofotométrica empleando un equipo Total Antioxidant Status de Randox (Cat N.º NX2332). Esta reacción se basa en la incubación de un sustrato (ABTS) con peroxidasa y peróxido de hidrógeno para cuantificarlos. Forman un cromóforo relativamente estable que se mide a 600 nm. La presencia de antioxidante en la muestra produce una supresión de esta coloración que es proporcional a la concentración de antioxidantes. La bioquímica general se midió mediante autoanálizador multiparamétrico Beckman Cx7 (Beckman Instruments Inc., Fullerton, CA, EE.UU.), empleando un equipo comercial de Boehringer Mannheim (Boehringer Mannheim GmbH, Mannheim, Alemania).

El análisis estadístico se realizó aplicando la prueba de ANOVA para un nivel de significación $p < 0,05$. Los análisis estadísticos fueron procesados mediante el programa informático SPSS para Windows (versión 6.0) y el paquete estadístico SYSTAT (versión 5.0). Para los valores de analítica sanguínea se estudió la distribución de los valores de la concentración del parámetro evaluado para cada grupo de población. Se verificó que su concentración presentaba una distribución de frecuencias gaussiana, según la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Los valores aberrantes se excluyeron según los criterios de la Federación Internacional de Química Clínica²⁵.

Resultados

El IMC (kg/m²) medio obtenido en el grupo de mujeres en edad fértil fue de 24,7 (1,0), en el grupo de menopáusicas con sofocos, 25,2 (0,9) y en el de menopáusicas sin sofocos, 25,1 (0,9). Los resultados se han expresado como \bar{X} (DE). La edad media fue de 38,71 (1,71) años en las mujeres fértiles, 51,52 (2,74) años en las menopáusicas con sofocos y 51,6 (3,32) años en las menopáusicas sin sofocos. Los resultados se han estructurado

en dos apartados: en el primero se compara menopausia (con y sin sofocos) y edad fértil, y en el segundo se valora el efecto del THS.

Comparación menopausia-edad fértil

La comparación de los valores obtenidos en la menopausia frente a la edad fértil (tabla 1) demuestra que las mujeres menopáusicas, independientemente de que tengan o no sofocos, presentan en plasma una menor actividad antioxidante total ($p < 0,001$) y unas menores concentraciones de nitritos-nitratos ($p < 0,001$) y estrógenos ($p < 0,001$).

Si comparamos los diferentes parámetros obtenidos en las mujeres menopáusicas según la presencia o no de sofocos, se observa que éstos se asocian a una menor actividad antioxidante total del plasma ($p < 0,01$). No se aprecian diferencias en los valores de estradiol plasmático y nitritos-nitratos.

Respecto a los parámetros de bioquímica general (tabla 2), las mujeres menopáusicas, independientemente de que tengan o no sofocos, presentan una mayor concentración de colesterol ($p < 0,001$) que

las fértiles. No se aprecian diferencias al comparar mujeres menopáusicas con y sin sofocos.

Efecto del tratamiento hormonal sustitutivo

Mujeres que reciben THS. Después de aplicar el THS se observa un incremento significativo de los valores plasmáticos de actividad antioxidante total ($p < 0,001$), estrógenos ($p < 0,001$) y nitritos-nitratos ($p < 0,001$). Estas variaciones se producen en ambos grupos de mujeres menopáusicas, con y sin sofocos (tabla 3).

Respecto a los parámetros de bioquímica general (tabla 4) tras el THS se observa una disminución significativa de las concentraciones de colesterol ($p < 0,001$), en ambos grupos de mujeres menopáusicas, con y sin sofocos. En el resto de parámetros no se aprecian diferencias significativas.

Mujeres que no reciben THS. Se realizaron las mismas determinaciones que a las mujeres menopáusicas que recibieron THS, separadas por un período de 4-6 meses, para verificar que el factor tiempo no influye en el efecto del THS. No se obtuvieron diferencias en ninguno de los parámetros analizados (tabla 5), ni en el número de episodios de sofocos en las mujeres que los padecían.

Efecto del THS sobre los episodios de sofocos

Las mujeres menopáusicas que presentan sofocos tienen una media de 11,2 (4,5) episodios al día. Después del THS la frecuencia de los sofocos disminuye significativamente a 1,4 (1,2) episodios al día ($p < 0,001$).

Discusión

En el presente trabajo observamos que durante la menopausia la presencia de sofocos puede acompañarse de un mayor grado de estrés oxidativo plasmático. En cambio, no se aprecian diferencias en los valores de nitritos-nitratos según la presencia o no de sofocos. Después de aplicar THS a un grupo de mujeres, éste incrementa la capacidad antioxidante del plasma y el valor de nitritos-nitratos, tanto en las mujeres menopáusicas que presentan sofocos como en las que no los presentan.

En nuestro estudio, las diferencias obtenidas en la actividad antioxidante total de las mujeres menopáusicas con y sin sofocos se pueden explicar por la mayor activación metabólica, por la irritabilidad y, a su vez, por cierto grado de aceleración del metabolismo basal que suponen los episodios de sofocos³⁻⁶. Esto, asimismo, genera un aumento en la producción de

TABLA 5

Principales parámetros medidos en mujeres a las que no se aplica tratamiento hormonal sustitutivo

	No sofocos	Sofocos
Número	14	17
Estradiol (μmol/l)		
Previo	40 (26)	40 (30)
Final	47 (18)	44 (28)
Nitritos-nitrato (μmol/l)		
Previo	25 (2)	25 (2)
Final	26 (1)	26 (2)
Actividad antioxidante total (μmol/l)		
Previo	1,14 (0,04)	0,90 (0,05)
Final	1,17 (0,03)	0,92 (0,04)
Colesterol (mg/dl)		
Previo	223 (14)	226 (32)
Final	237 (49)	237 (22)
Triglicéridos (mg/dl)		
Final	124 (41)	116 (36)
Previo	133 (73)	126 (48)
Albúmina (g/dl)		
Previo	4,6 (0,2)	4,6 (0,2)
Final	4,8 (0,2)	4,7 (0,1)

Valores expresados como media (DE); *diferencias respecto a valores previos.

radicales libres con un desequilibrio en el estado *redox* hacia los fenómenos oxidativos. Aunque al no conocerse la causa exacta de los sofocos siempre nos podríamos preguntar: ¿los sofocos son causa o consecuencia de las alteraciones *redox*? No encontrar diferencias en los valores de nitritos-nitratos puede deberse a que los cambios de éstos se producen exclusivamente en el momento del sofoco (cuando se produce la vasodilatación) y no cuando se realiza la extracción de sangre para la analítica.

Continuando con nuestro estudio, si valoramos el efecto del THS sobre los parámetros bioquímicos se aprecia un incremento de las concentraciones de estradiol, lo que confirma que las mujeres a las que se prescribió THS se lo aplicaron correctamente. También se observa un incremento de la capacidad antioxidante total del plasma, así como un aumento en los valores de nitritos-nitratos. El THS hace efecto de la misma manera a los dos grupos de mujeres menopáusicas, de forma que las diferencias entre los grupos se mantuvieron después del tratamiento. Por tanto, el incremento de estrógenos que provoca el THS puede ser la causa directa del aumento de los valores de nitritos-nitratos y los parámetros relacionados^{26,27}.

En nuestro trabajo se aprecia que la capacidad antioxidante es máxima en la edad fértil, disminuye en las menopáusicas sin sofocos, y desciende aún más en las menopáusicas con sofocos. Dado que las mujeres fértiles de nuestro estudio tenían menor edad que las menopáusicas, no conviene extraer conclusiones definitivas, dado que con la edad disminuye la tasa de glutatión y aumenta la de lipoperoxidos²⁸. Aunque la diferencia de edad

TABLA 3

Efecto del tratamiento hormonal sustitutivo en los valores plasmáticos relacionados con el óxido nítrico

	No sofocos	Sofocos
Número	6	12
Estradiol (pmol/l)		
Previo	30 (27)	51 (33)
Final	209 (118)*	228 (83)*
Nitritos-nitrato (μmol/l)		
Previo	26 (2)	24 (3)
Final	33 (1)*	31 (3)*
Actividad antioxidante total (μmol/l)		
Previo	1,13 (0,06)	0,91 (0,05)
Final	1,31 (0,04)*	1,18 (0,05)*

Valores expresados como media (DE); *diferencias respecto a valores previos.

TABLA 4

Efecto del tratamiento hormonal sustitutivo sobre los valores plasmáticos de bioquímica general

	No sofocos	Sofocos
Número	6	12
Glucosa (mg/dl)		
Previo	93 (7)	92 (13)
Final	96 (7)	92 (11)
Colesterol (mg/dl)		
Previo	247 (30)	228 (53)
Final	207 (16)*	199 (47)*
Triglicéridos (mg/dl)		
Previo	120 (13)	119 (46)
Final	117 (11)	107 (35)
Bilirrubina (mg/dl)		
Previo	0,57 (0,3)	0,55 (0,24)
Final	0,66 (0,5)	0,63 (0,33)
Albúmina (g/dl)		
Previo	4,6 (0,1)	4,6 (0,2)
Final	4,5 (0,2)	4,5 (0,2)

Valores expresados como media (DE); *diferencias respecto a valores previos.

entre las mujeres menopáusicas y fértiles era sólo de 10-15 años, no podemos atribuir a la menopausia estas consecuencias. No hemos encontrado diferencias en la concentración de estrógenos de las mismas menopáusicas según la presencia o no de sofocos; este hallazgo no coincide con otros autores^{29,30}, que han asociado la presencia de sofocos a una menor concentración estrogénica.

Comparando con otros estudios, Rosselli et al²¹, empleando 50 µg de 17 beta-estradiol y acetato de noretisterona como THS, obtuvieron un aumento significativo de los valores de nitritos-nitratos. Ramsay et al²⁰ empleando estrógenos exógenos en mujeres no menopáusicas obtuvieron resultados similares. No hemos encontrado ningún trabajo que estudie los parámetros relacionados con el NO y oxidación-reducción en mujeres menopáusicas con y sin sofocos. Sí aparecen revisiones, como la de Oldenhave et al³, donde se llega a afirmar que la frecuencia y duración de los sofocos puede constituir el punto clave de las molestias climatéricas.

Debemos considerar que la menopausia, independientemente de la presencia o no de sofocos, supone un incremento en el grado de estrés oxidativo orgánico por el déficit estrogénico *per se*^{31,32}. Los estrógenos poseen efecto antioxidante directo al inhibir la peroxidación lipídica en los sistemas microsomal y liposómico¹⁶. Este efecto antioxidante³³⁻³⁵ parece realizarse disminuyendo la fluidez de la membrana, con lo que se consigue estabilizarla e inhibir de esta forma la peroxidación de los lípidos que la constituyen, así como su progresión¹⁷. El efecto antioxidante de los estrógenos también se produce al estabilizar la LDL¹⁸, así como al estimular la síntesis de NO endotelial²⁰⁻²³. El NO es un radical libre, ya que presenta un electrón desapareado en su última capa. Como radical libre no es especialmente lesivo, pero posee una gran capacidad de interactuar con otros radicales libres de oxígeno más reactivos y desactivarlos³⁶. De esta forma, los estrógenos pueden indirectamente fomentar un ambiente reductor al estimular la síntesis de NO endotelial³⁷.

Un posible sesgo de nuestro experimento puede ser el inferior número de sujetos en el grupo de menopáusicas sin sofocos a las que se aplica THS. Esto es así por dos motivos. En primer lugar, por la menor aceptación del THS por parte de las mujeres que no presentan sofocos, ya que al sentirse sanas encuentran poco sentido a tomar un tratamiento farmacológico de larga duración. Hemos de tener en cuenta que en mujeres asintomáticas los efectos beneficiosos no aparecen inmediatamente, ya que la protección cardiovascular y ósea que otorga el THS es sobre todo a medio y largo plazo. En se-

gundo lugar, por motivos éticos, ya que existen controversias respecto al tratamiento hormonalmente en mujeres menopáusicas totalmente asintomáticas, por el temor a que no sea útil en casos concretos o por los posibles riesgos que este tratamiento puede conllevar, tales como hemorragias inesperadas, disgusto por el sangrado menstrual o temor al cáncer de mama^{26,38}, entre otros.

También se debe tener en cuenta que la valoración del efecto del THS ha sido al cuarto mes de su aplicación, lo que nos hace suponer que los hallazgos obtenidos en este experimento tenderán a acentuarse al aumentar el tiempo de tratamiento. La duración del THS debe ser prolongada, pues se necesitan al menos 5 años para que disminuya de forma significativa la incidencia de fracturas osteoporóticas y el riesgo cardiovascular, aunque también pueda aumentar el riesgo de cáncer de mama²⁶⁻³⁸.

Nuestros datos coinciden con la hipótesis de que el THS disminuye el riesgo cardiovascular al aumentar los valores de nitritos-nitratos y disminuir el grado de estrés oxidativo. Esto puede apoyar los resultados obtenidos en otros trabajos que indican una reducción del riesgo cardiovascular por el THS^{39,40}.

En resumen, no podemos extraer la consecuencia de que los sofocos se deban a alteraciones del metabolismo del NO, ni a un mayor grado de estrés oxidativo. Pueden ser hallazgos concomitantes, pero sin relación causa-efecto. Como conclusiones podemos afirmar que la menopausia supone una disminución de los valores de nitritos-nitratos por el déficit estrogénico que se produce; la presencia de sofocos durante la menopausia supone un estrés oxidativo sobreañadido y, por tanto, un marcador de riesgo cardiovascular; la presencia de sofocos durante la menopausia no se asocia a diferencias en los valores de los parámetros relacionados con el NO; el THS disminuye la frecuencia e intensidad de los episodios de sofocos, aumenta el valor de nitritos-nitratos y mejora el grado de estrés oxidativo plasmático, y la presencia de sofocos puede ser un factor positivo para la indicación de THS.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Philosophe R, Seibel MM. Menopause and cardiovascular disease. *Clinical Issues* 1991; 2: 441-451.
- Rogério A, Lobo MD. Cardiovascular implications of estrogen replacement therapy. *Obstet Gynecol* 1990; 75: 18-25.
- Oldenhave A, Netelenbos C. Pathogenesis of the climacteric complaints: ready for the change? *Lancet* 1994; 343: 649-653.
- Swinhoe J, O'Reilly B, Ginsburg J. Cardiovascular responses during the hot flush. *Br J Obstet Gynecol* 1981; 88: 925-930.

- Wilkin JK. Flushign reaction: consequences and mechanisms. *Review. Ann Intern Med* 1981; 95: 468-476.
- Kronenberg F. Hot flashes: epidemiology and physiology. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 52-86.
- Oldenhave A, Jaszmann LJB, Everaerd WT. Hysterectomized women with ovarian conservation report more severe climacteric complaints than do normal climacteric women of similar age. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 765-771.
- Menon RK, Okonofua FE, Agnew JE, Thomas M, Bell J, Obrien PM et al. Endocrine and metabolic effects of simple hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 1987; 25: 459-463.
- Ravnikar V, Elkind-Hirsch K, Schiff Y. Vasomotor flushes and the release of peripheral immunoreactive luteinizing hormone-releasing hormone in postmenopausal women. *Fertil Steril* 1984; 41: 881-887.
- Barton DL, Loprinzi CL, Quella SK, Sloan JA, Veeder MH, Egner JR et al. Prospective evaluation of vitamin E for hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 1998; 16: 495-500.
- Inglés AC, Ruiz FJ, Salom MG, Quesada T, Carbonell LF. Role of nitric oxide and prostaglandins in the regulation of blood pressure in conscious rats. *Can J Physiol Pharmacol* 1995; 73: 693-698.
- Schroeder RA, Kuo PC. Nitric oxide: physiology and pharmacology. *Anesth Analg* 1995; 81: 1052-1059.
- Lomax P, Schönbaum E. Postmenopausal hot flushes and their management. *Pharmacol Ther* 1993; 57: 347-358.
- Bonithon-Kopp C, Scarabin PY, Darne B, Malmejac A, Guize L. Menopause-related changes in lipoprotein and some other cardiovascular risks factors. *Int J Epidemiol* 1990; 19: 42-48.
- Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330: 1062-1070.
- Yagi K, Komura S. Inhibitory effect of female hormones on lipid peroxidation. *Biochem Int* 1986; 13: 1051.
- Wiseman H, Quinn P, Halliwell B. Tamoxifen and related compounds decrease membrane fluidity in liposomes. *FEBS Lett* 1993; 330: 53.
- Simon BC, Cunningham LD, Cohen RA. Oxidized low density lipoproteins cause contraction and inhibit endothelium dependent relaxation in the pig coronary artery. *J Clin Invest* 1990; 86: 75-79.
- Nathan L, Chauldhuri G. Estrogens and atherosclerosis. *Ann Rev. Pharmacol Toxicol* 1997; 37: 477-515.
- Ramsay B, Johnson MR, Leone AM, Steer PJ. The effect of exogenous oestrogen on nitric oxide production in women: a placebo controlled crossover study. *Br Obstet Gynecol* 1995; 102: 417-419.
- Rosselli M, Imthurn B, Keller PJ, Jackson EK, Dubey RK. Circulating nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17β-estradiol and norethisterone acetate. A two year follow-up study. *Hypertension* 1995; 25: 848-853.
- Weiner CP, Lizaola L, Baylis SA, Knowles RG, Charles IG, Moncada S. Induction of calcium dependent nitric oxide synthases by sex hormones. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 5212-5216.
- Scharay B, Zeiher AM, Busse R. Expression of constitutive NO synthase in cultured endothelial cells is enhanced by 17β estradiol. *Circulation* 1993; 88: 1-80.
- Van Buren G, Yang D, Clark KE. Estrogen induced uterine vasodilatation is antagonized by L-nitroarginine methyl ester, an inhibitor of nitric oxide synthesis. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 16: 828-833.
- IFCC. The theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 1983; 21: 749-760.

26. Velde ER, Van Leusden HA. Tratamiento hormonal del climaterio: mejoría de los síntomas y prevención de la enfermedad postmenopáusica. *Lancet* (ed. esp.) 1994; 343: 654-658.
27. Henderson BE, Paganini-Hill A, Ross RK. Decreased mortality in users of estrogen replacement therapy. *Arch Intern Med* 1991; 151: 75-78.
28. Nuttall SL, Martin U, Sinclair AJ, Kendall MJ. Glutathione: sickness and in health. *Lancet* 1998; 351: 645-646.
29. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 1982; 59: 403-407.
30. Naessen T, Perssen I, Ljunghall S, Bergström R. Women with climacteric symptoms: a target group for prevention of rapid bone loss and osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1992; 2: 225-231.
31. Szlo M, Tonascia J, Gordis L, Bloom Y. Estrogen use and myocardial infarction risk: a case control study. *Prev Med* 1984; 13: 510-516.
32. Bush TL. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *Ann NY Acad Sci* 1990; 592: 263-271.
33. Tang M, Abplanalp W, Ayres S, Subbiah MT. Superior and distinct antioxidant effect of selected estrogen metabolites on lipid peroxidation. *Metab Clin Exp* 1996; 45: 411-414.
34. Mooradian AD. Antioxidant properties of steroids. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1993; 45: 509-511.
35. Subbiah MT, Kessel B, Agrawal M, Rajan R, Abplanalp W, Rymaszewski Z. Antioxidant potential of specific estrogens on lipid peroxidation. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1095-1097.
36. Stamter JS, Lingel DJ, Loscalro J. Biochemistry of nitric oxide and redox-activated forms. *Science* 1992; 258: 1898-1901.
37. Nava E. Disfunción endotelial e hipertensión. *Hipertensión* 1997; 14: 208-217.
38. Steimberg KK, Thacker SB, Smith SJ, Stroup DF, Zack MM, Flanders WD et al. A metaanalysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer. *JAMA* 1991; 265: 1985-1990.
39. Grady D, Rubin SM, Petitti DB, Fox CS, Black D, Ettinger B et al. Hormone therapy to prevent disease and prolong life in postmenopausal women. *Ann Intern Med* 1992; 117: 1016-1037.
40. Stampfer MJ, Colditz MB, Willet WC, Manson JE, Rosner B, Speizer FE et al. Postmenopausal estrogen therapy and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991; 325: 756-762.