

## Sofocos, menopausia, óxido nítrico y tratamiento hormonal sustitutivo: «uno para todos y todos para uno»

Albert Cabero

Unidad de Reproducción y Menopausia.  
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.  
Departamento de Obstetricia y Ginecología. UAB. Barcelona.

### **Sofocos; Menopausia; Óxido nítrico; Tratamiento hormonal sustitutivo**

Cuando Furchtgott y Zawadski<sup>1</sup> en 1980 publicaron sus resultados sobre el control del endotelio sobre el flujo vascular, abrieron una senda importante para el estudio de la fisiopatología de los procesos de isquemia arterial y, en concreto, del infarto de miocardio. Su conclusión más importante fue predecir la existencia de un factor vasodilatador de origen endotelial, que denominaron «factor de relajación derivado del endotelio» o EDRF. Este factor se caracterizaba por su corta vida media de apenas unos segundos, su síntesis local y su actuación como mediador de la acetilcolina. Estudios posteriores<sup>2</sup> demostraron que el óxido nítrico poseía las mismas características que el desconocido factor EDRF, si bien no el único, ya que se conoce al menos otro factor endotelial de relajación: el denominado factor hiperpolarizante de origen endotelial (EDHF), que actúa por medio de la apertura de los canales de potasio<sup>3</sup>. Desde entonces, se han publicado numerosos trabajos sobre el óxido nítrico, tanto en animales como en humanos, que han cambiado nuestras ideas sobre el control del flujo vascular.

De forma resumida, el óxido nítrico se sintetiza a partir de la L-arginina por medio de la óxido nítrico sintetasa y esta síntesis puede inhibirse mediante los antagonistas de la arginina. Existen diversos estímulos que provocan la liberación de óxido nítrico que está mediada por el Ca intracelular. Su mecanismo de acción consiste en la activación de la guanilato-ciclase y la producción de GMP<sup>4</sup>. Por razones obvias, el interés por esta sustancia se basa en su posible implicación en la fisiopatología cardiovascular e hipertensión, e incluso en la predecible relación de los inhibidores endógenos de la NO sintetasa con el desarrollo de la placa ateromatosa<sup>5</sup>.

La investigación clínica en este campo se basa en la determinación de las variaciones del óxido nítrico, en forma de nitritos/nitratos sanguíneos, determinación de GMc urinario o bien, en la medición de su acción vasodilatadora tras la infusión regional de acetilcolina. Datos recientes han permitido focalizar la importancia del óxido nítrico dentro de la ginecología. Por una parte, y de forma algo sorprendente, la posibilidad de la implicación del óxido nítrico en el mantenimiento de la quiescencia uterina durante el embarazo<sup>6</sup>, y sus posibles relaciones con los estados hipertensivos del embarazo<sup>7</sup>. Por otra parte<sup>8</sup>, su relación con el incremento

de patología cardiovascular y el establecimiento de la hipertensión arterial en el climaterio, tras el cese de la función endocrina del ovario. Incluso se ha asociado el riesgo de enfermedad de Alzheimer con el déficit de óxido nítrico, hecho que explicaría el factor que tienen en común los distintos factores de riesgo, tales como el hipoestrogenismo, la aterosclerosis o la diabetes tipo 2<sup>9</sup>.

Existen evidencias en el ser humano de la acción estimulante del estradiol sobre la síntesis de óxido nítrico<sup>10,11</sup> y resulta obvio el hecho de que la terapia hormonal estrogénica (THS) restablezca los valores normales de NO y su función. En este sentido resulta interesante la publicación de Leal et al<sup>12</sup> acerca de la influencia de los sofocos posmenopáusicos sobre los valores de óxido nítrico y la actividad antioxidante total. Está ampliamente demostrada la vasodilatación asociada con el sofoco, que se traduce en una sudación profusa tras la típica primera fase de enrojecimiento. Por ello, estos autores postulan que durante el sofoco que experimenta la mujer posmenopáusica pueden provocarse variaciones agudas de los valores de óxido nítrico, que no ocurrirían en las mujeres que no padecen estos cambios vasculares. Tras una selección inicial, se incluyeron un total de 63 mujeres, 49 de ellas en menopausia y divididas según la presencia o ausencia de sofocos y un grupo control de 14 sujetos. Un total de 18/49 mujeres posmenopáusicas (12 de ellas con sofocaciones) iniciaron tratamiento hormonal con estrógenos transdérmicos combinados con acetato de medroxiprogesterona. Se determinaron los valores de nitritos/nitratos y la actividad antioxidante total antes de iniciar el tratamiento y a los 6 meses, y los resultados se compararon con mediciones del grupo control. La medicación no se administró de forma aleatoria. Como resultados más interesantes, estos autores observaron, antes de iniciar la terapia, una disminución de la actividad antioxidante total y de nitritos/nitratos en las mujeres posmenopáusicas, en comparación con el grupo de mujeres en edad fértil. Dentro del grupo de las posmenopáusicas, el grupo con sofocos presentó una actividad antioxidante menor que las pacientes sin sofocaciones. Una vez iniciado el tratamiento, se observó un incremento de la actividad antioxidante y de nitritos/nitratos paralelo al incremento del estradiol en sangre, independientemente de la presencia o ausencia de sofocos. Como conclusión, los autores establecen que no existen variaciones significativas de las variables estudiadas que puedan caracterizar a las pacientes con sofocos y, en segundo lugar, que la administración de estradiol incrementa la actividad antioxidante total y la concentración de nitritos/nitratos.

Si bien este tipo de investigaciones resultan interesantes, pues tratan de profundizar en el papel del óxido nítrico en la fisiopatología de procesos que afectan al climaterio, es evidente la dificultad de su planteamiento (incremento de enfermedades concomitantes, dificultad de la medición de las variables en estudio durante el sofoco, marcadores determinados en sangre que pueden no ser representativos de los procesos locales, etc.) y, por ello, el establecimiento de relaciones causa-efecto. Sin embargo, permiten la obtención de datos que sin duda nos deben ayudar al establecimiento de un perfil de riesgo de la mujer posmenopáusica y a plantear las medidas adecuadas para la prevención de la enfermedad cardiovascular. Un aspecto interesante es averiguar si la paciente con un síndrome climatérico importante presenta un riesgo más elevado de enfermedad cardiovascular y si la presencia de sofocos puede constituir un marcador de riesgo, en comparación con la mujer posmenopáusica que no aqueja ninguna sintomatología.

Puede predecirse que, en un futuro próximo, el estudio del metabolismo del óxido nítrico formará parte del proceso de

Correspondencia: Dr. A. Cabero.  
Profesor Titular de Obstetricia y Ginecología. UAB.  
Jefe de la Unidad de Reproducción y Menopausia.  
Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron.  
Correo electrónico: acabero@meditex.es

Recibido el 5-11-1999; aceptado para su publicación el 24-11-1999

Med Clin (Barc) 2000; 114: 52-53

diagnóstico de la paciente climatérica y que la determinación de sus variaciones se tomará como un efecto a valorar de la terapia hormonal de sustitución, en especial en aquellas mujeres que no presenten sintomatología y en las que la presencia de riesgo de enfermedad cardiovascular sea la única indicación de tratamiento. Es evidente que, antes de ello, se requieren más estudios clínicos que validen las expectativas despertadas por el óxido nítrico en la menopausia.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Furchtgott RF, Zawadski JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature (Lond)* 1980; 288: 373.
- Palmer RM, Ashton DS, Moncada S. Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 1988; 333: 664.
- Feeletou M, Vanhoutte PM. Endothelium-dependent hyperpolarization of canine coronary smooth muscle. *Br J Pharmacol* 1988; 93: 515.
- Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990; 323: 27.
- Miyazaki H, Matsuoaka H, Cooke JP, Usui M, Ueda S, Okuda S, Imaizumi T. Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 1141-1146.
- Faccinetti F, Gandolfi A, Longo M, Volpe A. Serum nitrites predict the response to prostaglandin-induced delivery at term. *J Soc Gynecol Investig* 1998; 5: 140-143.
- Pascoal IF, Lindheimer MD, Nalbantian-Brandt C, Umans JG. Pre-eclampsia selectively impairs endothelium-dependent relaxation and leads to oscillatory activity in small omental arteries. *J Clin Invest* 1998; 101: 464-470.
- Mendelsohn ME, Karas RH. Estrogens and the blood vessel wall. *Curr Opin Cardiol* 1994; 9: 619-626.
- McCarty MF. Vascular nitric oxide may lessen Alzheimer's risk. *Med Hypotheses* 1998; 51: 465-476.
- Guetta V, Quyyumi AA, Prasad A, Panza JA, Waclawiw M, Cannon RO III. The role of nitric oxide in coronary vascular effects of estrogen in postmenopausal women. *Circulation* 1997; 96: 2795-2801.
- Imthurn B, Rosselli M, Jaeger AW, Keller J, Dubey RK. Differential effects of hormone-replacement therapy on endogenous nitric oxide (nitrite/nitrate) levels in postmenopausal women substituted with 17 beta-estradiol valerate and cyproterone acetate or medroxyprogesterone acetate. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 388-394.
- Leal M, Abellán J, Carbonell LF, Díaz J, García FA, Martínez JM. Influencia de la presencia de sofocos durante la menopausia sobre el metabolismo del óxido nítrico. Efecto del tratamiento hormonal sustitutivo. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 41-45.

## Nuevos planteamientos en el diagnóstico de la trombosis venosa profunda de extremidades inferiores

José A. Páramo

Servicio de Hematología. Clínica Universitaria.  
Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

aaa

La trombosis venosa profunda (TVP) y el embolismo pulmonar (EP), englobados bajo el término de tromboembolismo venoso, representan situaciones clínicas frecuentes que conllevan una elevada morbilidad y una considerable mortalidad si no se diagnostican precozmente y se tratan adecuadamente. La TVP en los miembros inferiores no sólo supone

Correspondencia: Dr. J.A. Páramo.  
Servicio de Hematología. Clínica Universitaria.  
Apartado 4209. Pamplona. Navarra.  
Correo electrónico: jparamo@unav.es

Recibido el 18-11-1999; aceptado para su publicación el 18-12-1999

Med Clin (Barc) 2000; 114: 53-55

una complicación en el curso evolutivo de pacientes hospitalizados, sino que también puede afectar a sujetos aparentemente sanos. Los principales problemas clínicos asociados con la TVP son la mortalidad relacionada con el EP, la morbilidad resultante del episodio agudo, el carácter recurrente de la trombosis y el síndrome posttrombótico. La incidencia anual estimada de trombosis venosa en la población general es de 1,6-1,8 por 1.000 habitantes. Entre los factores de riesgo para TVP se incluyen: edad, cirugía, inmovilización, traumatismos, puerperio, parálisis, uso de anticonceptivos orales y síndrome antifosfolípido. Algunos de ellos no solamente predisponen a la trombosis en sujetos sanos, sino que pueden desencadenar episodios agudos en pacientes con estados trombofílicos congénitos, fundamentalmente relacionados con deficiencias de inhibidores de la hemostasia como antitrombina y proteínas C y S o anomalías moleculares de factores de la coagulación, principalmente el factor V (mutación G1691A o factor V Leiden) y la protrombina (mutación G20210 A)<sup>1-3</sup>.

En los últimos años se han producido importantes avances que han contribuido a mejorar la estrategia en el diagnóstico de TVP en los miembros inferiores. Por una parte, se han establecido modelos clínicos capaces de determinar la probabilidad de desarrollar una TVP. En segundo lugar, se han incorporado nuevas técnicas de imagen menos invasivas que la flebografía, clásicamente considerada como la prueba de referencia en el diagnóstico de la TVP. Finalmente, la cuantificación de los productos de degradación de la fibrina (dímero-D) ha resultado un parámetro analítico altamente sensible y útil en el diagnóstico de exclusión de TVP. La validación de algoritmos diagnósticos basados en métodos no invasivos ha contribuido significativamente a definir la estrategia más adecuada en pacientes con sospecha de TVP<sup>4-7</sup>. El diagnóstico clínico de la TVP en las extremidades inferiores se ha considerado poco sensible y de escaso valor por la falta de correlación con los hallazgos flebográficos. Más recientemente, se han desarrollado modelos de probabilidad clínica que ofrecen indudables ventajas ya que permiten establecer una aproximación diagnóstica de TVP con mayor grado de fiabilidad<sup>8,9</sup>. En concreto, con un sencillo sistema para puntuar la combinación de variables clínicas, antecedentes personales y familiares y la presencia de un diagnóstico alternativo que pudiera explicar los síntomas del paciente, Wells et al han establecido tres categorías clínicas de probabilidad de desarrollar TVP-alta, moderada y baja, de forma que los pacientes con alta probabilidad presentaban un 75% de incidencia de TVP confirmada con un método objetivo, mientras que aquellos con baja probabilidad tienen una incidencia inferior al 5%<sup>8</sup>.

Por lo que respecta al diagnóstico con técnicas de imagen, en la mayoría de los centros la ecografía con compresión venosa en las extremidades inferiores (con o sin incorporación de Doppler color) ha reemplazado a la flebografía como método de elección en pacientes con sospecha de un primer episodio de TVP<sup>10,11</sup>. Esta técnica, además de la visualización directa del sistema venoso, permite analizar asimismo otras posibles causas de dolor o edema en la extremidad afectada. Reúne, además, las ventajas de no ser invasiva y ser de rápida realización. Un metaanálisis sobre estudios realizados en pacientes con un primer episodio de TVP, utilizando la flebografía como referencia, demostró una alta sensibilidad y especificidad de la ultrasonografía para el diagnóstico de TVP proximal (97%; IC del 95%, 83-100), pero muy inferior cuando se considera la TVP localizada en las venas de la pantorrilla (73%; IC del 95, 54-93), debido al menor calibre y la variedad de localizaciones anatómicas de los vasos en esta región<sup>12</sup>. También se ha evaluado la