Terapia no Hormonal para los fogajes Menopáusicos. Revisión Sistemática y meta-análisis*

HEIDI D. NELSON, KIMBERLY K. VESCO, ELIZABETH HANEY, RONGWEI FU, ANNE NEDROW, JILL MILLER, CHRISTINA NICOLAIDIS, MIRANDA WALKER, BA LINDA HUMPHREY

Los fogajes son el síntoma más común relacionado con la transición menopáusica1. Son experimentados por más del 50% de las mujeres menopáusicas, pueden persistir por varios años después de la menopausia y en algunas mujeres pueden interferir con sus actividades o el sueño a tal grado que se necesita tratamiento1. Un fogaje es una sensación espontánea de aumento de la temperatura, a menudo asociado con sudoración, palpitaciones y ansiedad, como resultado de la respuesta vasomotora a la disminución de estrógenos. Se ha formulado la hipótesis de que la concentración de endorfinas en el hipotálamo disminuye con la reducción de la producción de estrógenos, aumentando la liberación de serotonina y norepinefrina. Esto baja el umbral en el núcleo termorregulador y lleva a una pérdida inapropiada de los mecanismos termorreguladores2 ,4.

Los estrógenos han sido usados como suplementos hormonales por casi 60 años para el tratamiento de los síntomas menopáusicos, y estudios controlados y randomizados (RCTs) indican que dichos estrógenos reducen la frecuencia de los fogajes en un 77%5 o a aproximadamente 2.5 a 3 fogajes por día comparados con el placebo6. Sin embargo, estudios recientes reportan efectos adversos de los estrógenos7-9, tales como eventos cardiovasculares y cáncer de mama y han despertado importantes preocupaciones para su uso. Después de las publicaciones del Women's Health Initiative (WHI) en el 2002 comparando los estrógenos con placebo, las prescripciones de terapia estrogénica en Estados Unidos descendieron de 91 millones de usuarias en el 2001 a 57 millones en el 2003 10. El tratamiento de los síntomas menopáusicos continúa siendo una indicación para los estrógenos, aunque la Food and Drug Administration de USA advierte a los clínicos sobre su uso en las dosis más pequeñas efectivas y por la más corta duración 11.

La preocupación por el uso de los estrógenos ha llevado a un creciente interés en las terapias alternativas para mejorar los síntomas menopáusicos. Las mujeres con cáncer de mama que no pueden tomar estrógenos también buscan alternativas. Una encuesta en mujeres de 45 a 65 años enroladas en organización de mantenimiento de salud realizada antes la publicación del Women's Health Initiative informó que el 22% de las mujeres usaban terapias alternativas para manejar sus síntomas menopáusicos 12. Estas incluían manejo del estrés, remedios de no-prescripción, cuidado quiropráctico y naturopráctico, terapia de masajes, dieta de soya, hierbas y acupuntura12. La idea de que las terapias actúen en varios componentes no estrogénicos de la respuesta vasomotora que influyan en los síntomas es razonable; sin embargo, a la evidencia de su eficacia y efectos adversos todavía le falta claridad.

El propósito de esta revisión es comparar la eficacia y los efectos adversos de otras terapias diferentes a los compuestos primarios de estrógenos, progestinas o progesterona, o andrógenos para los fogajes basados en los RCTs publicados. Para simplificar, aquellas serán referidas como terapias no-hormonales, aunque algunos tratamientos como isoflavonas de las plantas tienen una débil acción estrogénica y actividades antiestrogénicas. Esta revisión usa la metodología que determina la fortaleza y limitaciones de la evidencia disponible para dar una medida comparativa de las opciones de tratamiento.

Las terapias incluidas en esta revisión y el meta-análisis se seleccionaron de una revisión sistémica más amplia de tratamientos de síntomas menopáusicos llevada a cabo por los investigadores 1. A los estudios reportados de noviembre del 2004 a octubre del 2005 se agregó la revisión previa1. Para comparar la eficacia entre las terapias incluyendo los estrógenos, incluimos estudios usando agentes ingeridos, tratamientos comparables con placebo que reportaron fogajes como objetivos. Estos incluyendo estudios con antidepresivos, otras medicaciones de prescripción como Lonidina, y extractos de isoflavona derivados del trébol rojo (red clover) y la soya. Estudios con otras terapias tales como formas dietarias de isoflavonas (harinas, polvo o alimentos), hierbas y otros suplementos dietarios, acupuntura, terapias energéticas y terapia de comportamiento como técnicas de relajación no se incluyeron por falta de estandarización de dosis y formas y por enfoques disímiles en cuanto al enmascaramiento y los controles. Los estudios disponibles de estas terapias no prueban la eficacia en la mejoría de los fogajes y se describen en otro lugar1.

Métodos

Identificamos estudios relevantes en búsquedas comprensivas de MEDLINE (1966-octubre 2005), PsycINFO

(1974-octubre 2005), y el Cochrane Controlled Clinical Trials Register Database (1966-octubre 2005). Buscamos también MANTIS (1880-julio 2004) y en la base de datos de Allied and Complementary Medicine Database (AMED) (1985-agosto 2004), pero estos dieron estudios no relevantes.

Los términos específicos de la búsqueda están disponibles por parte de los autores 1.

Se obtuvieron artículos adicionales por búsqueda manual de revisiones sistemáticas recientes13-15, lista de referencias de artículos relevantes y listado en sitio de la Web. Entramos las citas en una base de datos electrónica usando el Enanote version 6.0 (Thomson ISI Research-Soft, Carlsbad, Calif).

Solamente fueron incluidas publicaciones en inglés, aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo que dieran datos de tratamiento de los fogajes menopáusicos usando una o más terapias no-hormonales.

Estudios cabeza-cabeza sin un grupo placebo que comparara las terapias hormonales con estrógenos u otras medicaciones fueron excluidos por la dificultad para interpretar los resultados sin un placebo.

Entre las participantes se incluyeron mujeres que experimentaban fogajes y que eran reclutadas en los sitios de cuidado de salud de la población general.

Los estudios que incluían mujeres con cáncer de mama se excluyeron y solamente datos únicos de ellos como, por ejemplo, el uso concomitante de tamoxifeno u otros moduladores selectivos de estrógenos (SERMs) fueron registrados.

Estudios de mujeres con otras enfermedades mayores o uso de estrógenos dentro de un mes del inicio del estudio fueron excluidos. Los estudios fueron incluidos si tenían la medida de la frecuencia y la severidad de los fogajes.

La frecuencia se obtuvo por el uso de los diarios de síntomas auto-reportados. Las medidas de severidad fueron también auto-reportadas pero en una variedad de formas tales como usando una escala graduada o una medida compuesta (frecuencia y severidad)16.

La frecuencia de los fogajes y las mediciones compuestas han demostrado validez y confiabilidad, y están altamente correlacionadas 16.

Algunos estudios usando puntajes acumulativos de síntomas, tales como los obtenidos con el Índice de Kupperman17 y la escala climatérica de Greene18, para describir los fogajes tan bien como otros síntomas menopáusicos.

Sin embargo, el uso de esos puntajes es problemático porque algunos no han sido validados, contienen diferentes componentes y no se pueden comparar directamente, y las medidas de los síntomas vasomotores no se pueden expresar específicamente.

Los resultados fueron determinados por las diferencias en los fogajes medidos basalmente comparados con los del final del estudio. Los efectos del tratamiento fueron definidos como la diferencia en los resultados entre los grupos de tratamiento y placebo al final del estudio.

De cada estudio, extrajimos características de los pacientes, criterios de elegibilidad, intervenciones (tratamiento, dosis, duración), comparaciones, número de incluidas, y pérdidas de seguimiento, métodos de medir los resultados, resultado de cada objetivo y eventos adversos.

Los resultados de intención de tratar fueron registrados cuando estaban disponibles. Los efectos benéficos y adversos de las terapias fueron considerados en igualdad de importancia y ambos tipos de objetivos fueron extraídos y sumados.

Revisamos todos los estudios elegibles por calidad y aplicamos el enfoque de la mejor evidencia que enfatizó en la más alta calidad y el diseño más riguroso 19.

Dos revisores midieron independientemente la calidad de los estudios basados en la validez interna y externa de estos, usando criterios desarrollados por la US Preventive Task Force20.

Estos criterios incorporan elementos claves de la lista del CONSORT 21. También consideramos criterios adicionales relacionados con el tamaño de la muestra (50 pacientes por grupo) y duración (cuatro semanas) basados en investigación metodológica de los estudios sobre fogajes 16.

El acuerdo entre los investigadores fue alto (=0.78). Cuando los revisores estaban en desacuerdo, un puntaje final fue alcanzado a través de consenso con un tercer revisor (H D N).

Realizamos un meta-análisis para determinar los estimados combinados de la eficacia de la terapia en la reducción de la frecuencia de los fogajes, el resultado más uniformemente medido en los estudios.

Los reestudios elegibles para el meta-análisis proporcionaron datos adecuados para frecuencia de los fogajes. En algunos casos, obtuvimos datos adicionales contactando a los investigadores 22, 23.

La diferencia promedio (DE) en número de fogajes por día entre los grupos de tratamiento y controles se obtuvo o se estimó en cada estudio. Cuando la diferencia promedio (DE) fue estimada, asumimos correlación entre la línea de base y los puntos finales como cero para producir estimados más conservadores.

La mayoría de los estudios cruzados en esta revisión no reportaron análisis cruzado adecuado y no incluyeron períodos previos de lavado, limitando la interpretación del resumen estadístico.

Para combinar los estudios cruzados con los estudios de diseño paralelo en un meta análisis simple, usamos datos solamente del primer periodo 24.

Usamos modelos de efectos al azar 25 porque hubo evidencia de heterogeneidad a un nivel significativo de p=.10 y la h estadística, porcentaje total de variación en todos los estudios debido a la heterogeneidad mejor que a la casualidad, de más del 25%26.

Los estudios fueron estratificados por el tipo de terapia y la duración del seguimiento cuando los datos lo permitían. Realizamos análisis de sensibilidad para evaluar los efectos de la dosis, uso concomitante de SERMs, cualidad de los estudios (eliminando los estudios considerados de baja calidad), y grados de correlación entre la línea de base y las medidas de resultados. Medimos los sesgos de publicación usando el método de regresión lineal de Egger27.

No se detectaron sesgos de publicación por estos métodos; sin embargo, la interpretación es limitada por el pequeño número de estudios de cada terapia28. Todos los análisis se realizaron usando Stata versión 9.0 (Stata Corp LP, Collage Station, Tex).

Resultados

De 4.249 resúmenes, 43 estudios llenaron los criterios de inclusión, lo cual comprendía diez estudios de antidepresivos, diez artículos de clonidina, seis artículos de otras medicaciones prescritas y diecisiete estudios de extractos de isoflavona 19.

Medicamentos antidepresivos

Diez estudios de medicamentos antidepresivos llenaron los criterios de inclusión 22, 23, 29, 36. Esto incluyó seis estudios de inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRIs) o inhibedores de serotonina y norepinefrina (CNRS) (paroxetina 29,30, venlafaxina 22,31, fluoxetina 23,32, y citalopram 23), tres estudios de la droga antidopaminergicas veralapride 33,35, y un estudio de un inhibidor selectivo de monoaminooxidasa moclobemide 36.

Los estudios reportaron disminución significante de la frecuencia y severidad de los fogajes con paroxewtina comparados con placebo 29,30. Las mujeres reclutadas en un estudio de buena calidad de paroxetina de liberación controlada (12.5 mg/d o 25 mg/d) experimentaron menos fogajes diarios que las mujeres que estaban tomando placebo (3.3-3.3 frente a 1.0 menos episodios, p=0.01)29.

En un estudio de adecuada calidad que incluyó predominantemente mujeres con cáncer de mama usando tamoxifeno, aquellas mujeres que tomaban 10 y 20 mg/día de paroxetina también tenían menos episodios de fogajes comparadas con placebo (50-51% frente a 16%, p= 0.001)30. Puntajes compuestos (frecuencia y severidad) se redujeron en un 27% a 35% más que el placebo en dos estudios 29,30.

Aunque los efectos del tratamiento fueron comparables entre los dos niveles de dosis, más mujeres tomando dosis más altas experimentaron efectos adversos en ambos estudios, incluyendo cefalea, náusea e insomnio o mareos 29,30.

Un estudio de buena calidad comparando tres dosis de venlafaxine de liberación sostenida (37.3, 75 o 150 mg/d) con placebo en mujeres con cáncer de mama o con una percepción de alto riesgo de cáncer de mama reportó disminución de la frecuencia de fogajes (30% -58% frente a 19%, p=0.001) y disminución de los puntajes compuestos (37%-61% frente a 27%, p=0.001) con todas las dosis de venlafaxine 31.

Los efectos fueron mayores con las dos dosis más altas comparadas con las dosis bajas, aunque no es claro de los datos que esas diferencias fueran estadísticamente significantes 31. Las mujeres que estaban usando tamoxifeno tenían resultados similares que las no-usuarias.

Un estudio pequeño de regular calidad de mujeres sin cáncer de mama no reportó diferencias en la frecuencia de puntajes compuestos para mujeres que estaban usando venlafaxine de liberación sostenida (75 mg/d) comparado con placebo 22.

En este estudio, las usuarias de venlafaxine tenían una mayor reducción en una medida de su percepción de como los fogajes interferían en sus quehaceres diarios (51% mejoraron con venlafaxine frente a 15% con placebo, p=0.001).

Los efectos adversos de la venlafaxine fueron boca seca, disminución del apetito, náusea, constipación e insomnio, y fueron más comunes a mayor dosis 27,31.

Un estudio de regular calidad de fluoxetina (20 mg/d) en mujeres con cáncer de mama o con percepción de un aumento de riesgo de cáncer de mama no dio diferencias significantes en la frecuencia de los fogajes o puntaje combinado entre los grupos de tratamiento o placebo antes del cruce de grupo 32.

Otro estudio de regular calidad en mujeres sin cáncer de mama comparando fluoxetina (30 mg/d), citalopram (30 mg/d) y placebo no encontró diferencias significativas en frecuencia de los fogajes y en índice global de Kupperman 23.

Los principales efectos adversos fueron náusea y boca seca 23. El veralipride se comparó con placebo en tres estu-

dios de calidad pobre 33,35. Los estudios fueron hechos en 1980, incluyendo 50 o menos pacientes, y reportaron datos limitados.

Dos estudios de veralipride (100 mg/d) reportaron reducción de los puntajes combinados de fogajes comparados con placebo 34,35, y en un estudio, más mujeres notaron mejoría subjetiva con veralipride comparado con placebo (85% frente a 50%), p=0.05) 34.

Otro estudio reportó cambios sobre la línea de base consistentes con los otros estudios, pero no reportó comparaciones entre grupos 33. La mastodinia, galactorrea y síntomas gastrointestinales fueron más frecuentes en el grupo de veralipride en estos estudios 33,35.

Un estudio de pobre calidad, de moclobemide, reportó reducción del puntaje compuesto de fogajes a dos dosis (70% de reducción con 150 mg/d y 35% de reducción a 300 mg/d), aunque las comparaciones con placebo (24% de reducción) no se informaron 36. Dos pacientes fueron retirados del estudio de meclobemide por somnolencia.

Otros medicamentos prescritos

Dieciséis RCTs de otras medicaciones de prescripción cumplieron criterios de inclusión, considerando diez estudios del antihipertensivo agonista adrenérgico de acción central clonidina 37-46, tres estudios del antihipertensivo agonista adrenérgico, metildopa4 7-49, dos estudios del anticonvulsivante análogo del ácido aminobutírico, gabapentin 50,51, y un estudio de una combinación antiespasmódico/ sedante de ergotamina/fenobarbital y alcaloides levo-rotatorios 52.

De los diez estudios comparando la clonidina con el placebo 37-46 todos, excepto tres estudios de regular calidad45,46, llenaban criterios de pobre calidad debido a los pocos pacientes, falta de claros criterios de inclusión y exclusión, pérdida de seguimiento, inexistencia de períodos de lavado en los estudios cruzados, falta de datos de las comparaciones antes del cruce y corta duración.

Cuatro estudios42,45,46 reportaron disminución de la frecuencia de los fogajes con clonidina comparados con el placebo y cinco no37,38,41,43,44.

Dos estudios45,46 reportaron reducida frecuencia de fogajes incluyendo mujeres con cáncer de mama tomando tamoxifeno; reducción de severidad45 y puntaje compuesto46 también fueron reportados.

Otros dos estudios 41,42 reportaron disminución de la severidad de los fogajes con clonidina comparado con el placebo, aunque tres estudios no encontraron diferencias 37,38,40. Se reportaron efectos adversos en ocho estudios; boca seca 38,40,45 e insomnio y mareo 39,40,45,46 más frecuentes en las que tomaban clonidina que en las de placebo.

La presión sanguínea no fue alterada adversamente por la clonidina37,38,41,43,44. Tres estudios cruzados de pobre calidad compararon metildopa con placebo47-49. Todos los estudios dieron estadísticas de antes del cruzamiento y no encontraron diferencia significante en la frecuencia de los fogajes 47-49.

Un estudio 49 reportó que la metildopa era más efectiva que el placebo en mejorar los puntajes en una escala visual análoga. Fatiga, borrachera, mareo y boca seca fueron más frecuentes entre mujeres con metildopa que en las de placebo 47-49.

No hubo cambios significantes en la presión sanguínea 47,49; sin embargo, un estudio48 reportó hipotensión ortostática en un paciente.

Dos estudios de gabapentin 50,51, un estudio de regular calidad 50 y uno de buena calidad en mujeres con cáncer de mama usando tamoxifeno 51, reportaron reducción de fogajes en frecuencia y severidad comparado con placebo.

Mujeres tomando gabapentin a dosis de 900 mg/día experimentaron reducciones de la frecuencia de los fogajes en ambos estudios (45% frente a 29% para placebo, p= 0.0250; 44% frente a 15% para placebo, (p=0.001)51 pero no cuando tomaban dosis de 300 mg/día51.

Se reportaron somnolencia, fatiga, mareo, brote, palpitaciones y edema periférico con el uso de gabapentin. Un estudio de pobre calidad comparó el Bellergal Retard, una combinación de 0.6 mg de ergotamina con 40 mg de fenobarbital, y 0.2 mg de alcaloides levo-rotatorios, con placebo 52.

El número de fogajes, severidad y sudoración se redujeron en el grupo de Bellergal Retard y el placebo, pero estas reducciones no fueron significantes entre los grupos. Los efectos adversos fueron similares en ambos grupos e incluyeron boca seca, mareos e insomnio.

Extractos de Isoflavona

Diecisiete RCTs de isoflavonas cumplieron los criterios de inclusión. Los estudios evaluaron isoflavonas de trébol rojo (red clover) 53-58, que contenían genisteina, daidzeina, formononetina y biochanina, e isoflavonas de soya 59-69 que contenían predominantemente daidzain, genistein y glucoconjugados.

Las isoflavonas de trébol rojo fueron comparadas con placebo en seis estudios: un estudio clasificado como de buena calidad, tres estudios de regular calidad y dos estudios de pobre calidad 53-58.

Todos los seis estudios usaron promensil, el cual contenía una mayor proporción de biochanina y genisteina, y un estudio usó rimostil 57 que contenía una mayor proporción de formononetina y daidzeina. Solamente un estudio de regular calidad 58 indicó mejoría en la frecuencia de los fogajes con promensil comparado con placebo (44% de reducción frente a 0%, p=0.02); ningún estudio mostró diferencia en los puntajes de severidad de la escala climatérica de Greene 54,56,58 ó en el diario de los síntomas 53.

La reducción en los fogajes fue significativamente más rápida con promensil que con placebo en un estudio 57.

Las isoflavonas de soya se compararon con placebo en once estudios59-69. Tres estudios, dos catalogados como regulares y uno, como de pobre calidad, reportaron reducción de la frecuencia de los fogajes con isoflavona de soya comparados con placebo usando genisteina (54 mg/d)59, genisteina y daidzeina (70 mg/d)61, y genisteina y daidzeina (50 mg/d)67.

Otros tres estudios de regular calidad no encontraron diferencias en la frecuencia de los fogajes comparados con el placebo usando preparaciones similares 65,66,68.

Los puntajes de severidad comparados con el placebo mejoraron en tres estudios usando genisteina, daidzeina, y gliciteina (33 mg/d) 62 o genisteina y daidzeina (50 mg/d) 67,68.

Otros cinco estudios 60,63,64,66,69, cuatro de ellos de mujeres con cáncer de mama 63,64,66,69, no encontraron diferencias en los puntajes de severidad con isoflavonas de soya comparados con placebo.

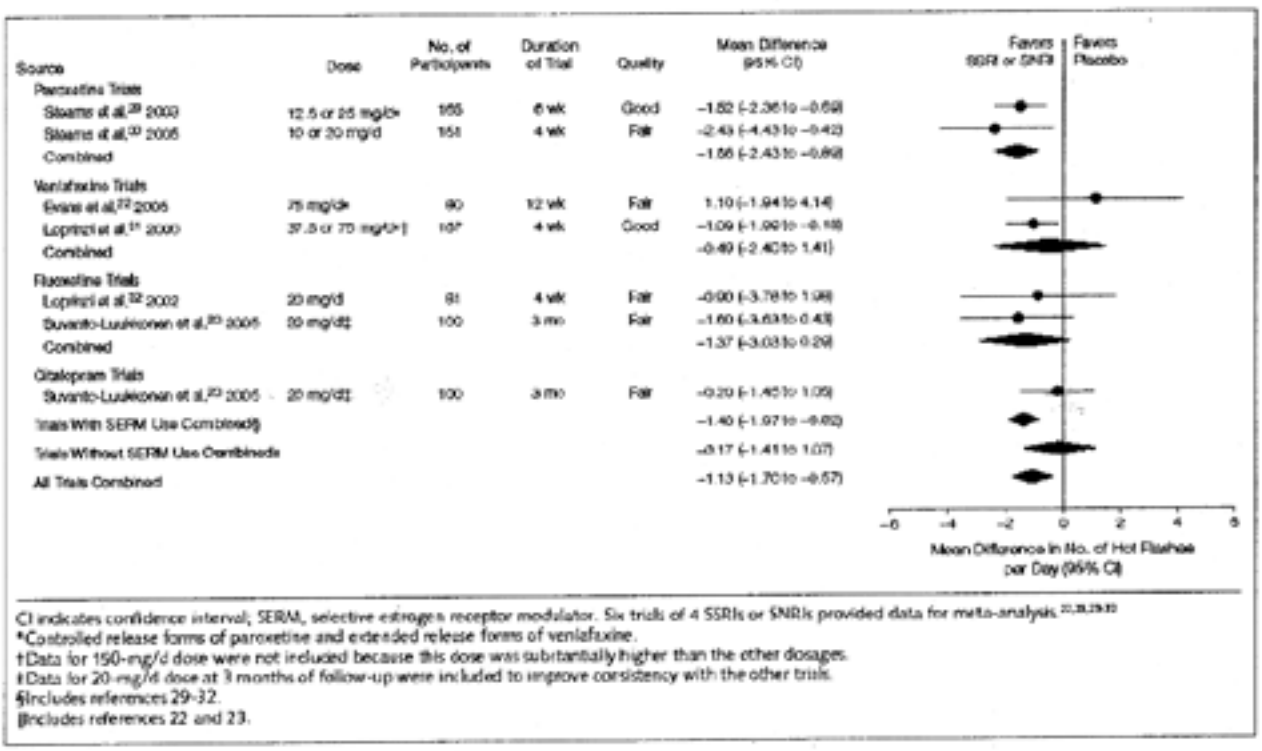
Los efectos adversos no diferían entre los grupos de isoflavona y placebo, aunque no fueron bien caracterizados en varios estudios. Los síntomas gastrointestinales fueron generalmente los más comunes efectos adversos tanto en isoflavonas como en placebo.

Seis estudios evaluaron el grosor endometrial y no encontraron diferencias entre los grupos de isoflavona y placebo durante el curso del estudio 54,59,62,65,67,68.

Meta-análisis

Los estudios de SSRIs o SNRIs, clonidina, gabapentin e isoflavonas de trébol rojo proveyeron datos para el meta-análisis. Se excluyeron estudios del meta-análisis por falta de adecuados datos de frecuencia, porque no dieron estadísticas de pre-cruzamiento, o porque tenían números inadecuados de regulares y buenos estudios combinados.

Siete comparaciones de seis estudios de SSRIs o SRNIs se incluyeron en el meta-análisis22,23,29-32. Estos incluyeron paroxetine; (10 mg/d, 12.5 mg/d (liberación controlada), 20 mg/d, 25 mg/d (liberación controlada); venlafaxine de libera-



CI indicates confidence interval; SERM, selective estrogen receptor modulator. Six trials of 4 SSRIs or SNRIs provided data for meta-analysis.[22,23,29-32]
*Controlled release forms of paroxetine and extended release forms of venlafaxine.
†Data for 150-mg/d dose were not included because this dose was substantially higher than the other dosages.
‡Data for 20-mg/d dose at 3 months of follow-up were included to improve consistency with the other trials.
§Includes references 29-32.
‖Includes references 22 and 23.

Figura 1. Estudios de Inhibidores Selectivos de Serotonina (SSRIs) e Inhibidores de Serotonina Norepinefrina (SNRIs)

ción extendida: 37.5 mg/d, 75 mg/d (dos estudios); fluoxetina (20 mg/d), y citalopram (29 mg/d).

Los datos de 150 mg/d de venlafaxine de liberación extendida no se incluyeron porque esta dosis fue sustancialmente mayor que las otras dosis.

El peso combinado del promedio de la diferencia en el número de fogajes para estudios de SSRIs o SNRIs comparado con placebo fue -1.13 (IC 95%, -1.70-0.57) Figura 1.

El análisis de sensibilidad indicó que los cuatro estudios captaron mujeres con cáncer de mama y uso de SERM reportando significante disminución de los fogajes (diferencia promedio -1.40; IC 95%, -1.97/-0.82) 29-32, aunque los dos estudios de mujeres sin cáncer de mama y uso de SERM no (-0.17; IC 95%, -1.41-1.07) 22,23.

Cuatro estudios de clonidina dieron datos para el meta-análisis38,41,45,46; tres estudios usaron 0.1 mg/d41,4,6 y un estudio usó un rango de dosis (0.5-0.15 mg/d)38.

El peso combinado de la diferencia promedio de fogajes diarios para clonidina comparado con placebo en los cuatro estudios fue -0.95 (IC 95%, -1.44/-0.47) después de cuatro semanas de uso y en dos estudios fue -1.63 (IC 95%, -2.76/-0.50) después de ocho semanas de uso (Figura 2).

En los cuatro estudios, la eliminación del estudio de mala calidad41 del análisis no influyó en los resultados (el peso promedio de la diferencia -0.95; IC 95%, -1.45/-0.46).

Terapia no Hormonal para los fogajes Menopáusicos. Revisión Sistemática y meta-análisis*

Los dos estudios reclutaron mujeres con cáncer de mama y uso de SERM y reportaron disminución significante de los fogajes (peso promedio de la diferencia, -1.00; IC 95%, -1.51/-0.49,45,46) aunque los dos estudios sin cáncer de mama y uso de SERM no (-0.53; IC 95%, -2.09/1.04) 38,41. Dos estudios de gabapentin (900 mg/d) 50,51, incluyendo un estudio de mujeres con cáncer de mama usando tamoxifeno, 51 dieron un peso combinado promedio de diferencia en el número de fogajes diarios de 2.05 (IC 95%, -2.80/-1.30) comparado con placebo.

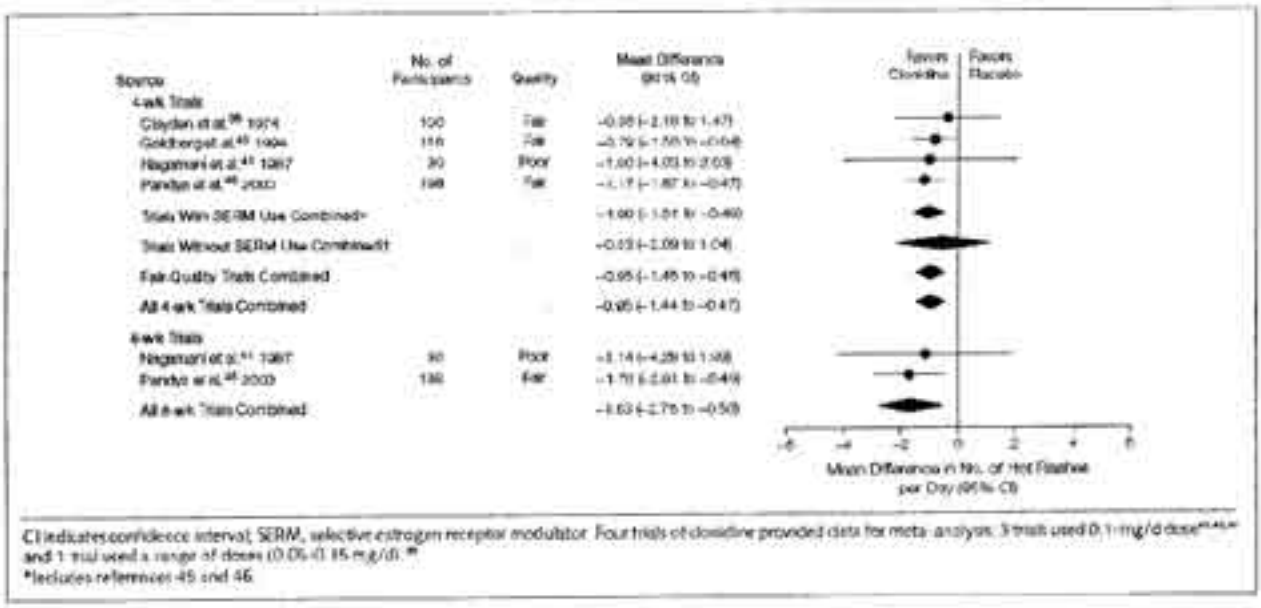
Seis estudios de dos tipos de isoflavonas de trébol rojo dieron datos para el meta-análisis, incluyendo promensil53,58 (40 mg/d, 80-82 mg/ d, 160 mg/d y rimostil mg/d)57. El peso combinado de la diferencia en el número de fogajes diarios para isoflavonas de trébol rojo comparado con placebo, fue -0.44 (IC -1.47-0.58) (Figura 3).

La calidad de los estudios y el tipo de isoflavonas de trébol rojo no influye en los resultados. No fueron hechos trabajos con cáncer de mama usando SERMs.

Seis estudios de isoflavonas de soya (50-70 mg/ d y 150 mg/d) dieron datos para el meta-análisis59,61,65- 68. El peso combinado de la diferencia promedio en el número de fogajes diarios para isoflavonas de soya comparada con placebo fue - 1.15 (IC 95%, -2.33- 0.03) después de cuatro a seis semanas de uso en cinco estudios, y -1.22 (IC 95%, -2.02/-0.42) después de seis meses en dos estudios (Figura 4).

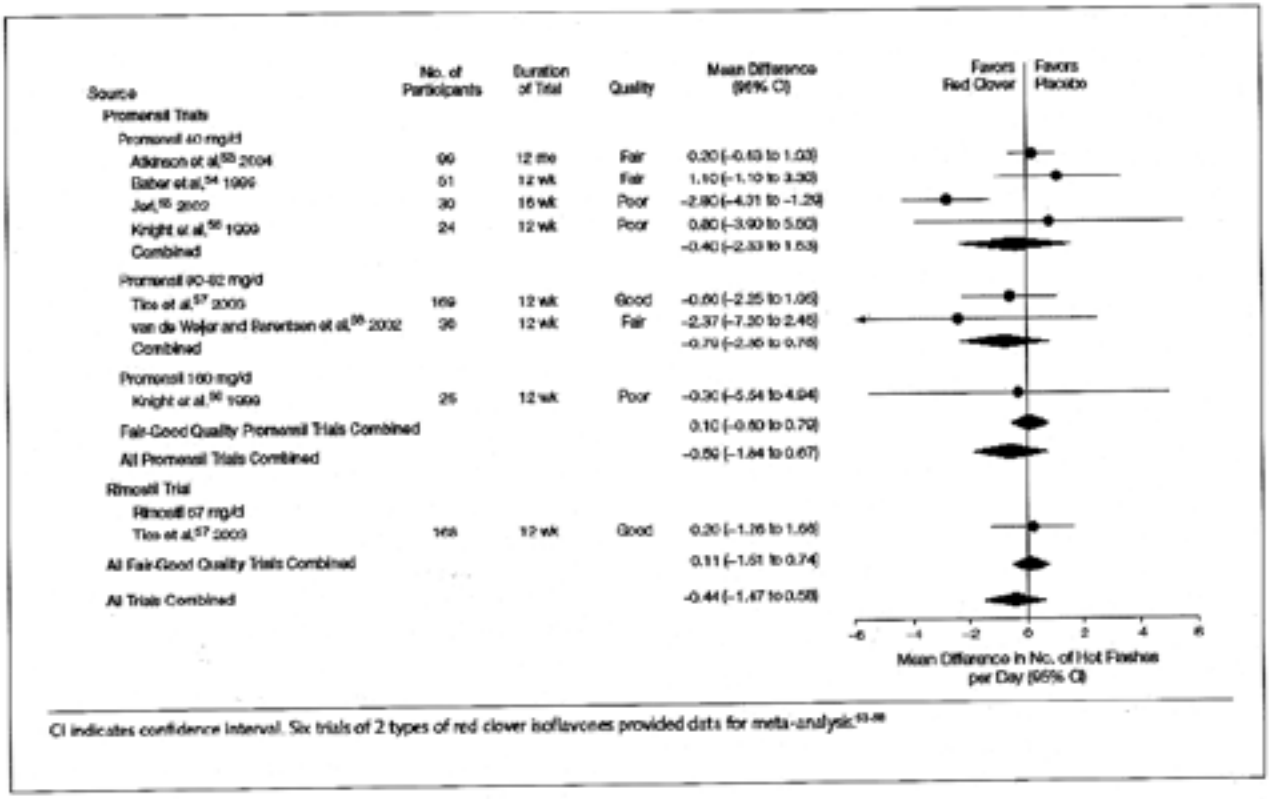
** Terapia no Hormonal para los fogajes Menopáusicos. Revisión Sistemática y metaanálisis*

En los estudios de cuatro a seis semanas, los resultados



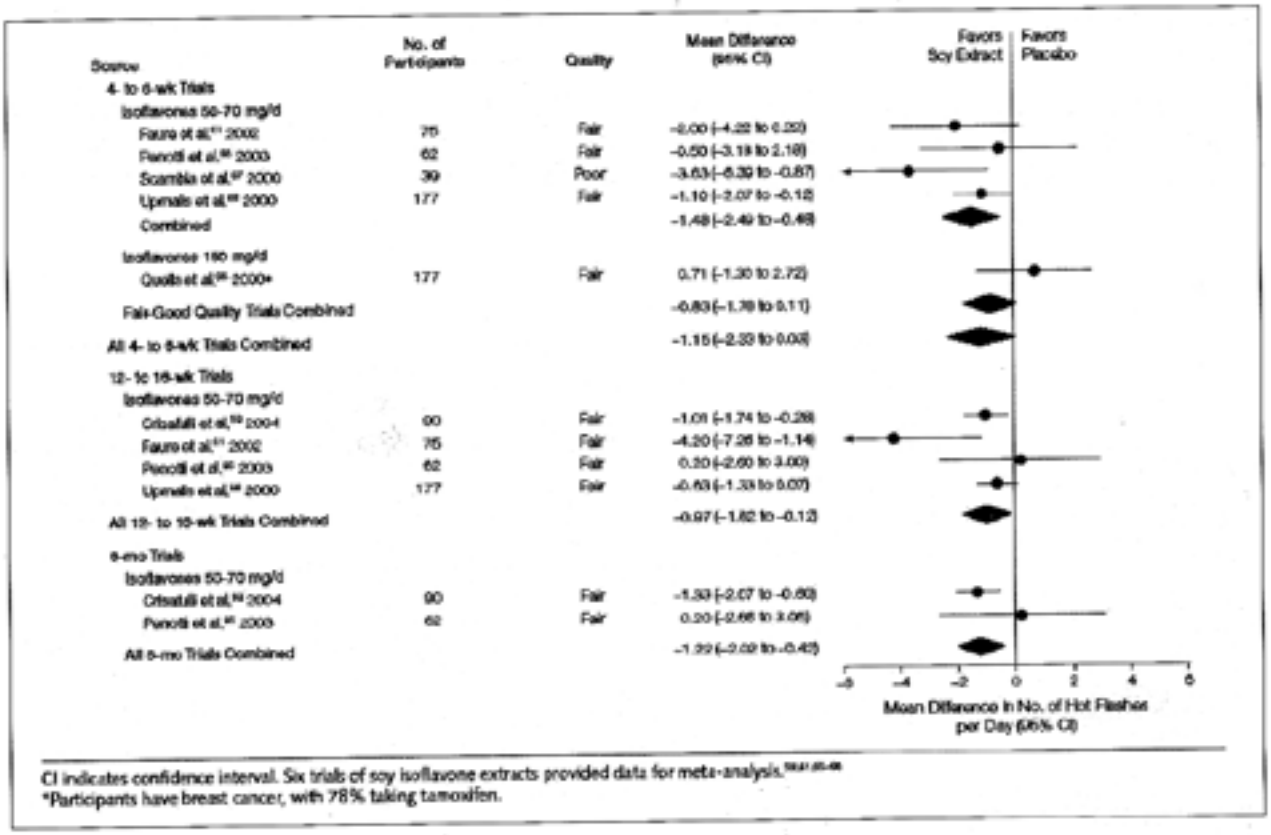
CI indicates confidence interval; SERM, selective estrogen receptor modulator. Four trials of clonidine provided data for meta-analysis. 3 trials used 0.1 mg/d dose[41,45,46] and 1 trial used a range of doses (0.05-0.15 mg/d).[38]
*Includes references 45 and 46.

Figura 2. Estudios de clonidina



CI indicates confidence interval. Six trials of 2 types of red clover isoflavones provided data for meta-analysis.[53-58]

Figura 3. Estudios de trébol rojo



CI indicates confidence interval. Six trials of soy isoflavone extracts provided data for meta-analysis.[50,51,60-66]
*Participants have breast cancer, with 78% taking tamoxifen.

Figura 4. Estudios de isoflavona de soya

se desvían ligeramente cuando se retira un estudio de mujeres con cáncer de mama y uso de SERM66 (el peso de la diferencia promedio, -1.48; IC 95%, -2.49/-0.48), pero no cuando se remueve el estudio de mala calidad 67.

El análisis de sensibilidad evaluando los efectos de dosis y grado de correlación entre la línea de base y los resultados medidos no influye significativamente en los resultados de ninguna de las terapias.

La interpretación de los análisis de sensibilidad para cualquiera de las variables consideradas está limitada por el buen número de estudios disponibles.

Comentarios. La revisión sistemática y el metanálisis de estudios randomizados, doble ciego, controlados con placebo de terapias no hormonales da evidencia que soporta la eficacia de los SSRIs y SNRIs, clonidina y gabapentin en la reducción de la frecuencia y severidad de los fogajes basados en un pequeño número de estudios de calidad regulares-buenos (SSRIs o SNRIs y gabapentin) o estudios de pobre calidad (clonidina) (Tabla 1). Los estudios no soportan la eficacia de los extractos de isoflavona de trébol rojo y presentan resultados mixtos para los extractos de isoflavona de soya.

La evidencia de otras terapias es limitada debido al pequeño número de estudios y de sus deficiencias. Pocos estudios comparan diferentes terapias cabeza a cabeza y la eficacia relativa no se puede determinar.

Aunque solo tres estudios de siete comparaciones de SSRIs o SNRIs con placebo indicaron reducciones estadísticamente significantes en la frecuencia de los fogajes, el estimado combinado indicó una reducción aproximada de un fogaje por día. Un meta- análisis de un RCTs similar de estrógenos indicó reducción aproximada de 2.5 a 3 fogajes por día6.

Sin embargo, la comparación directa con estrógenos no está disponible y las poblaciones de estudio no son similares. Los estimados de SSRI o SRNI están influenciados por dos estudios grandes de paroxetina 29,30 y un estudio grande de velanfaxina 31 que mostró reducciones significantes en la frecuencia de los fogajes.

Si este efecto puede esperarse de otros SSRIs no se sabe. Hay estudios que han evaluado múltiples dosis de paroxetina 29,30 donde no encontraron diferencia en el efecto de la dosis en los fogajes, aunque mayores dosis de venlafaxine fueron más efectivas que las dosis más bajas en un estudio 31.

Efectos adversos fueron mayores con dosis más altas apoyando el uso de la dosis efectiva más baja para un paciente individual. El mecanismo de acción de los SSRIs y SNRIs para aliviar los fogajes se conoce, pero se ha formulado la hipótesis de que la temperatura aumentada asociada a los fogajes se puede relacionar con una sobrecarga de receptores de serotonina en el hipotálamo29.

En estos estudios, los fogajes mejoran más temprano que lo esperado para los síntomas siquiátricos y fueron efectivos a pesar de la coexistencia de depresión y ansiedad, apoyando un mecanismo separado30.

Diez estudios de clonidina reportaron resultados inconsistentes, con aproximadamente la mitad de los estudios demostrando reducción significante de la frecuencia y severidad de los fogajes.

Aunque la mayoría de los estudios llenan los criterios de mala calidad, los tres estudios de calidad regular dan un estimado combinado de aproximadamente la reducción de un fogaje por día con clonidina 38,45,46.

La clonidina puede aliviar los fogajes reduciendo la reactividad vascular periférica. El estimado combinado de los dos estudios de gabapentin (900 mg/d) indicó una reducción de dos fogajes por día comparado con el placebo50,51, aunque el uso de 300 mg/d no dio beneficios 51.

El mecanismo de acción del gabapentin, efectivo para tratar las convulsiones y el dolor neuropático, no es claro. El aumento de la actividad de los neurotransmisores en el hipotálamo como consecuencia de la regulación por arriba de los sitios de unión del gabapentin por la deprivación de estrógenos ha sido propuesto 51.

La frecuencia de los fogajes no se redujo cuando todos los estudios de extractos de isoflavona de trébol rojo se combinaron, y los resultados de isoflavonas de soya fueron contradictorios aun en los estudios más grandes y de más alta calidad 59,61,66,68.

Estos resultados fueron consistentes con otras recientes revisiones sistemáticas 13,14. También revisamos estudios de otras formas de isoflavonas de soya, tales como harina, polvo y alimentos1. Sin embargo, esos estudios son difíciles de comparar por la variabilidad de componentes y dosis.

En general, la evidencia no muestra beneficios en el alivio de los fogajes. Las isoflavonas derivadas del trébol rojo y la soya tienen débiles acciones estrogénicas y actividades antiestrogénicas y son capaces de unirse a los receptores estrogénicos, potencialmente mediando en el disparo de los fogajes por la deficiencia estrogénica 70,71.

Este mecanismo de acción puede también causar efectos adversos. Aunque seis estudios de tratamiento incluidos en esta revisión no reportaron engrosamiento endometrial con uso de terapia a corto plazo, un estudio reportó efectos adversos de las isoflavonas indicando un aumento de la tasa de hiperplasia endometrial después de cinco años de uso de 150 mg/d de suplementos de isoflavonas 72.

Tabla 1. Resumen de los estudios

Therapy	No. of Trials in Review	Trial Quality	No. of Comparisons in Meta-analysis	Effects on Hot Flashes vs Placebo: Mean Difference in No. of Daily Hot Flashes vs Placebo (95% CI)*	Effects on Hot Flashes vs Placebo: Severity or Composite Score (% Difference)†
SSRIs or SNRIs	6	Fair-good	7	−1.13 (−1.70 to −0.57)	Improved in 4 of 6 trials (10-36)
Venlafaxine	3	Poor	0	‡	Improved in 2 of 2 trials (40)
Mocloberide	1	Poor	0	‡	‡
Clonidine	10	Poor-fair	4 at 4 wk	−0.96 (−1.44 to −0.47)	Improved in 4 of 7 trials (13-26)
			2 at 8 wk	−1.63 (−2.76 to −0.05)	
Methyldopa	3	Poor-fair	0	No difference	Improved in 1 of 2 trials
Gabapentin	2	Fair-good	2	−2.05 (−2.80 to −1.30)	Improved in 2 of 2 trials (23-30)
Bellergal Reliard	1	Poor	0	No difference	No difference
Red clover isoflavone extracts	6	Poor-good	8	−0.44 (−1.47 to 0.58)	No difference
Soy isoflavone extracts	11	Poor-fair	5 at 4-6 wk	−1.15 (−2.33 to 0.03)	Improved in 3 of 7 trials
			4 at 12-16 wk	−0.97 (−1.82 to −0.12)	
			2 at 6 mo	−1.22 (−2.02 to −0.42)	

Abbreviations: CI, confidence interval; SNRI, serotonin norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor.
*Based on meta-analysis of eligible trials.
†Composite score equals frequency × severity.
‡Between-group differences not reported.

Once estudios en esta revisión incluyeron mujeres con cáncer de mama, muchos de ellos usando tamoxifeno 29-32, 45, 46, 51, 63, 64, 66, 69. Los fogajes en mujeres con cáncer de mama son particularmente problemáticos porque son comunes en esta población 73, la terapia estrogénica está contraindicada, y algunos agentes tales como la paroxetina pueden interferir con el tamoxifeno 74.

Aunque los cánceres de mama no son activos durante el curso de los estudios, no se sabe si el mismo cáncer influye en los síntomas vasomotores. Los fogajes son efectos adversos del tamoxifeno, y no es claro si los pacientes reclutados estaban experimentando fogajes inducidos primariamente por la menopausia o por el tamoxifeno.

La diferencia puede ser irrelevante si el mecanismo es similar. Los estudios que consideran las usuarias de tamoxifeno separadamente de las no-usuarias encontraron resultados comparables 16.

Nuestra revisión y meta-análisis está limitada por los sesgos potenciales de las publicaciones y por la inclusión de solo publicaciones en inglés. La mayoría de los estudios de fogajes, independiente de la terapia, comparten desafíos metodológicos.

El efecto del placebo es grande y la caída de las tasas es a veces mayor en los grupos placebo debido a la falta de efecto. Esto debe ser considerado cuando se diseñen estudios y se recluten pacientes.

Otras limitaciones incluyen el uso altamente selectivo de pequeñas muestras de mujeres; relativamente corto y variable período de seguimiento, mantenimiento de grupos comparables, contaminación, y métodos y análisis; uso de medidas no similares y resultados que a menudo no están estandarizados, validados; y criterios de inclusión y exclusión no claros. El reporte de eventos adversos varía por estudio y usualmente incluye autoreportes de síntomas experimentados en el transcurso del estudio. Como resultado, los datos de efectos adversos son limitados y no son suficientes para sacar conclusiones. Métodos comprensivos incluyendo seguimientos a largo plazo se necesitan para determinar completamente los efectos adversos de una amplia gama de terapias.

A pesar del aumento del interés en terapias alternas para los fogajes que eviten el uso de estrógenos, la eficacia y la seguridad de otras opciones actualmente no están bien apoyadas.

Los SSRI y SNRIs, clonidina y gabapentin tienen más evidencia de eficacia. Sin embargo, los efectos son menos que en la terapia estrogénica; pocos estudios han sido publicados y la mayoría tiene deficiencias metodológicas, y la generalización más allá de las pequeñas poblaciones clínicas puede ser limitada.

Los efectos adversos y los costos pueden ser prohibitivos para muchas mujeres. Aunque estas terapias pueden ser más útiles en mujeres altamente sintomáticas que no pueden tomar estrógenos, no hay una escogencia óptima para la mayoría de las mujeres.

Contribución de los autores: El Dr. Nelson tiene acceso a todos los datos del estudio y tiene la responsabilidad de la exactitud del análisis de los datos. Estudio conceptual y diseño: Nelson, Vesco, Haney, Nedrow, Miller, Humphrey. Adquisicion de los datos: Nelson, Vesco, Haney, Nedrow, Miller, Walker, Humphrey. Análisis e interpretación de los datos: Nelson, Vesco, Haney, Fu, Nedrow, Miller, Nicolaidis, Humphrey. Diseño del manuscrito: Nelson, Vesco, Haney, Fu, Nedrow, Miller, Walker. Revisión crítica del manuscrito para ver la calidad intelectual del contenido: Nelson, Vesco, Fu, Nedrow, Miller, Nicolaidis, Humphrey. Análisis estadístico: Nelson, Fu.

Obtención de fondos: Nelson. Soporte administrativo técnico o material: Nelson, Walker. Supervisión del estudio: Nelson, Humphrey.

Declaración de Intereses financieros: El Dr. Haney reportó estar involucrado en estudios clínicos para Sanofi-Synthelabo y Pfizer. Antes de trabajar en este artículo de revisión, ninguna de las drogas relacionadas se mencionan en este artículo, cualquier tratamiento para fogajes u otros síntomas menopáusicos. Ningún otro autor hace declaración de intereses.

Financiación: The National Institutes of Health (NIH) Office of Medical Applications of Research Financió esta investigación a través de la Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) Evidence-based Practice Centers Program for the NIH sponsored State of the Science Conference on Managing Menopause-Related Symptoms (290-02-0024, Task Order No. 5, Rockville, Md). Financiación adicional viene de Portland Veterans Affairs Medical Center Women's Health Fellowship.

Papel del financiador: Miembros de la NIH and AHRQ staff y expertos revisaron críticamente un borrador del manuscrito que no incluye el metaanálisis. Miembros de AHRQ revisaron un borrador posterior del manuscrito antes de enviarlo a consideración de la revista. Ninguna de las revisiones resultó en cambios importantes. Los autores son responsables por el contenido del manuscrito y la decisión de presentarlo para publicación.

Agradecimientos: Agradecemos a Christina Bougatsos, BS, Asistente de investigación, Andrew Hamilton, MLS, MS, bibliotecario de investigación, Laurie Hoyt Huffman, MS, investigador asociado, Peggy Nygren, MA, investigador asociado. Todos afiliados a la Oregon Health and Science University, Portland, por su contribución en este proyecto. Todos los individuos mencionados recibieron compensación por su trabajo.

Referencias

1. Nelson H, Haney E, Humphrey L, et al. Management of Menopause-Related Symptoms: Evidence Report/ Technology Assessment No. 120. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005.
2. Casper RF, Yen SS. Neuroendocrinology of menopausal flushes: a hypothesis of flush mechanism. Clin Endocrinol (Oxf). 1985; 22: 293-312.
3. Freedman RR, Norton D, Woodward S, Cornelissen G. Core body temperature and circadian rhythm of hot flashes in menopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 1995; 80: 2354-2358.
4. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. Am J Obstet Gynecol. 1999; 181: 66-70.
5. MacLennan A, Lester A, Moore V. Oral oestrogen replacement therapy versus placebo for hot flushes [Cochrane Review on CDROM]. Oxford, England: Cochrane Library, Update Software; 2002.
6. Nelson HD. Commonly used types of postmenopausal estrogen for treatment of hot flashes: scientific review. JAMA. 2004; 291: 1610-1620.
7. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. 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.
8. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA. 2004; 291: 1701-1712.
9. Million Women Study Collaborators. Breast cancer, hormone replacement therapy in the Million Women Study. Lancet. 2003; 362: 419-422.
10. Hersh AL, Stefanick ML, Stafford RS. National use of postmenopausal hormone therapy: annual trends and response to recent evidence. JAMA. 2004; 291: 47-53.
11. Wyeth Pharmaceuticals Web site. Go low with Prempro. http:// www.prempro.com/ pi.asp. Accessed June 30, 2005.
12. Newton KM, Buist DS, Keenan NL, Anderson LA, LaCroix AZ. Use of alternative therapies for menopause symptoms: results of a population-based survey [erratum appears in Obstet Gynecol. 2003; 101: 205]. Obstet Gynecol. 2002; 100: 18-25.
13. Krebs EE, Ensrud KE, MacDonald R, Wilt TJ. Phytoestrogens for treatment of menopausal symptoms: a systematic review. Obstet Gynecol. 2004; 104: 824-836.
14. Balk E, Chung M, Chew P, et al. Effects of Soy on Health Outcomes: Evidence Report/ Technology Assessment No. 126. Rockville, Md: Agency for Healthcare Research and Quality; 2005. AHRQ Publication No. 05- E024-2.
15. Fugate SE, Church CO. Nonestrogen treatment modalities for vasomotor symptoms associated with menopause. Ann

Pharmacother. 2004; 38: 1482-1499.
16. Sloan JA, Loprinzi CL, Novotny PJ, Barton DL, La-Vasseur BI, Windschitl HE. Methodological lessons learned from hot flash studies. J Clin Oncol. 2001; 19: 4280-4290.
17. Blatt MHG, Wiesbader H, Kupperman HS. Vitamin E and climacteric syndrome: failure of effective control as measured by menopausal index. Arch InternMed. 1953; 91: 792-796.
18. Greene JG. A factor analytic study of climacteric symptoms. J Psychosom Res. 1976; 20: 425-430.
19. Slavin RE. Best practice synthesis: an alternative to meta-analytic and traditional reviews. Educ Res. 1986; 15: 5-11.
20. Harris RP, Helfand M, Woolf SH, et al. Current methods of the third US Preventive Services Task Force. Am J Prev Med. 2001; 20: 21-35.
21. CONSORT. Strength in Science, Sound Ethics. http: //www. consort-statement.org/. Accessed February 13, 2006.
22. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, McClish K, Morgan KS, Jaffe RB. Management of postmenopausal hot flashes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. Obstet Gynecol. 2005; 105: 161-166.
23. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundstrom H, et al. Citalopram and fluoxetine in the treatment of postmenopausal symptoms: a prospective, randomized, 9-month, placebo-controlled, double-blindstudy. Menopause. 2005; 12: 18-26.
24. Whitehead A. Meta-analysis of Controlled Clinical Trials. Chichester, England: John Wiley & Sons; 2002.
25. Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. Stat Med. 1999; 18: 2693-2708.
26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in metaanalysis. BMJ. 2003; 327: 557-560.
27. Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. BMJ. 1997; 315: 629-634.
28. Terrin N, Schmid CH, Lau J. In an empirical evaluation of the funnel plot, researchers could not visually identify publication bias. J Clin Epidemiol. 2005; 58: 894-901.
29. Stearns V, Beebe KL, Iyengar M, Dube E. Paroxetine controlled release in the treatment of menopausal hot flashes: a randomized controlled trial. JAMA. 2003; 289: 2827-2834.
30. Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol. 2005; 23: 6919-6930.
31. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2000; 356: 2059-2063.
32. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. J Clin Oncol. 2002; 20: 1578-1583.
33. David A, Don R, Tajchner G, Weissglas L. Veralipride: alternative antidopaminergic treatment for menopausal symptoms. Am J Obstet Gynecol. 1988; 158: 1107-1115.
34. Melis GB, Gambacciani M, Cagnacci A, Paoletti AM, Mais V, Fioretti P. Effects of the dopamine antagonist veralipride on hot flushes and luteinizing hormone secretion in postmenopausal women. Obstet Gynecol. 1988; 72: 688-692.