

Bochornos y sudoraciones nocturnas en la menopausia ¿Dónde estamos ahora? (Parte I)

Recibido para publicación: septiembre 21 de 2011. Revisado y aceptado: septiembre 30 de 2011

D. F. ARCHER¹, D. W. STURDEE², R. BABER³, T. J. DE VILLIERS⁴, A. PINES⁵, R. R. FREEDMAN⁶, A. GOMPELA⁷, M. HICKEY⁸, M. S. HUNTER⁹, R. A. LOBO¹⁰, M. A. LUMSDEN¹¹, A. H. MACLENNAN¹², P. MAKI¹³, S. PALACIOS¹⁴, D. SHAH¹⁵, P. VILLASECA¹⁶ Y M. WARREN¹⁷

RESUMEN

Objetivo: una revisión de los conocimientos actuales sobre la etiología y el tratamiento de los síntomas vasomotores en mujeres posmenopáusicas.

Materiales y métodos: expertos reconocidos en el campo contribuyeron con una breve evaluación de sus áreas de interés, las cuales se combinaron y editaron dentro del artículo final.

Resultados: las mujeres alrededor del mundo experimentan síntomas vasomotores cuando inician y completan la transición menopáusica. Los síntomas vasomotores, específicamente los bochornos, son causados por un estrechamiento de la zona termoneutral en el cerebro. Este efecto, aunque está relacionado con la disminución de estrógenos, parece estar más relacionado a cambios en los neurotransmisores del sistema nervioso central. En las mujeres sintomáticas, también está alterada la reactividad vascular periférica. La terapia de reemplazo estrogénica es el tratamiento más eficaz para los bochornos. De las otras intervenciones que se han investigado, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y norepinefrina y la gabapentina han demostrado una eficacia mayor a la del placebo. El monitoreo objetivo de los bochornos indica una importante mejoría con la terapia de reemplazo hormonal, pero poco o ningún cambio con placebo. Estos datos sugieren que la evaluación subjetiva de las respuestas al tratamiento de los síntomas vasomotores resulta en datos inexactos. Los bochornos han sido recientemente asociados a un aumento del riesgo cardiovascular y a una menor incidencia de cáncer de mama, pero estos datos requieren confirmación.

Conclusiones: los síntomas vasomotores son experimentados por mujeres de todos los grupos étnicos. Son causados por cambios en el sistema nervioso central asociados a la disminución de estrógenos y son mejor tratados con la terapia de reemplazo estrogénica. El monitoreo objetivo de los bochornos indica que el placebo tiene escaso o nulo efecto en su mejoría. Las evaluaciones subjetivas de los bochornos en los estudios clínicos pueden ser

1 Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA;
2 Solihull Hospital, UK;
3 Sydney Medical School, The University of Sydney, Australia;
4 Panorama Medi Clinic, Parow, South Africa;
5 Ichilov Hospital, Tel Aviv, Israel;
6 Behavioral Medicine Laboratory, Departments of Psychiatry and Behavioral Neurosciences and Obstetrics and Gynecology, Wayne State University School of Medicine, Detroit, MI, USA;
7 University of Melbourne and the Royal Women's Hospital, Melbourne, Australia;
8 Université Paris Descartes, APHP, Hôtel-Dieu, Paris, France;
9 Department of Psychology (at Guy's), Institute of Psychiatry, King's College London, London, UK;

10 Columbia University, New York, NY, USA;
11 University of Glasgow, UK;
12 Discipline of Obstetrics & Gynaecology, The University of Adelaide, Australia;
13 Departments of Psychiatry & Psychology, University of Illinois at Chicago, Chicago, IL, USA;
14 Palacios Institute of Woman's Health, Madrid, Spain;
15 Gynaecworld, Mumbai, India;
16 Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile;
17 Departments of Obstetrics & Gynecology and Medicine, Columbia University, New York, NY, USA

inexactas basados en las mediciones objetivas de la frecuencia de los bochornos. Según los reportes preliminares, las mujeres que presentan bochornos tienen un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y una menor incidencia de cáncer de mama.

Palabras clave: síntomas vasomotores, menopausia.

ABSTRACT

Objective: a review of current knowledge on the etiology and treatment of vasomotor symptoms in postmenopausal women.

Materials and methods: recognized experts in the field contributed a brief assessment of their areas of interest, which were combined and edited into the final paper.

Results: women around the world experience vasomotor symptoms when they begin and complete the menopausal transition. Vasomotor symptoms, specifically hot flashes are caused by a narrowing of the thermoneutral zone in the brain. This effect, although it is related to decreased estrogen, appears to be more related to changes in central nervous system neurotransmitters. In symptomatic women, is also altered peripheral vascular reactivity. Estrogen replacement therapy is the most effective treatment for hot flashes. Of the other interventions that have been investigated, selective inhibitors of serotonin and norepinephrine reuptake and gabapentin have demonstrated greater efficacy than placebo. The objective monitoring of hot flashes indicates a significant improvement with hormonal replacement therapy, but little or no change with placebo. These data suggest that the subjective evaluation of responses to the treatment of vasomotor symptoms resulting in inaccurate data. Hot flashes have been recently associated with increased cardiovascular risk and a lower incidence of breast cancer, but these data require confirmation.

Conclusions: vasomotor symptoms are experienced by women of all ethnic groups. They are caused by changes in the central nervous system associated with the decrease of estrogen and are best treated with estrogen replacement therapy. The objective monitoring of hot flashes indicates that the placebo has little or no effect on their improvement. Subjective assessments of hot flashes in clinical studies may be inaccurate based on objective measurements of the frequency of hot flashes. Based on preliminary reports, women with hot flashes have an increased risk of cardiovascular disease and a lower incidence of breast cancer.

Key words: vasomotor symptoms, menopause.

Introducción

Los bochornos son ampliamente reconocidos por las mujeres y los médicos en muchos lugares del mundo como el síntoma más característico y problemático del climaterio^{1,2}.

Se hace referencia a los bochornos y las sudoraciones nocturnas (SN) con el término síntomas vasomotores (SVM), a causa de la reactividad vascular, con una vasodilatación inicial notable y posterior vasoconstricción. Aún no se han establecido los mecanismos precisos implicados en el origen de los bochornos, pero se consideran una consecuencia de la alteración

del mecanismo de regulación de la temperatura en el hipotálamo, desencadenada por una declinación de los niveles de estrógenos después de la estimulación estrogénica previa. Se acepta que la terapia de reemplazo hormonal (TRH), con estrógenos solos o combinados con progestágenos, es el tratamiento más eficaz. Los moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs por sus siglas en inglés) con acciones antiestrogénicas, como el tamoxifeno y raloxifeno, también pueden ocasionar bochornos que pueden ser especialmente molestos en las mujeres tratadas por cáncer de mama³. Después de la publicación de los estudios de la

Iniciativa de Salud de la Mujer (WIH)^{4,5} han surgido preocupaciones sobre la seguridad de la TRH, causando que las mujeres y sus médicos pierdan la confianza en los méritos de la TRH, que sigue siendo el tratamiento más eficaz para los SVM y, para muchas mujeres, un método simple y seguro para mejorar su calidad de vida^{6,7}.

Los bochornos pueden presentarse en cualquier momento del día o la noche, de modos espontáneos o desencadenados por diversas situaciones comunes, como vergüenza, un cambio repentino de la temperatura ambiente, estrés, consumo de alcohol, cafeína o cualquier bebida caliente. Las características subjetivas son individuales y variables, pero suelen empezar con una sensación súbita de calor que con frecuencia se acompaña de sudoración, cierto enrojecimiento de la piel y algunas veces palpitaciones. Por lo general, empiezan en la parte superior del cuerpo y se extienden hacia arriba o abajo, y rara vez a todo el cuerpo. La duración percibida de cada episodio de bochorno varía entre 30 segundos y 60 minutos, con un promedio de entre 3 y 4 minutos¹. Los bochornos persisten durante más de un año en la mayoría de las mujeres, con una mediana de duración de los síntomas de aproximadamente 4 años. Algunas mujeres continúan sintiendo bochornos incluso por 20 años o más después del último período menstrual².

El impacto de los bochornos en la calidad de vida puede ser considerable y con frecuencia es subestimado. El trastorno puede interferir en las actividades laborales y cotidianas así como en el sueño, causando una fatiga subsecuente, pérdida de concentración y síntomas de depresión, todo lo cual puede interferir con la vida familiar así como con el funcionamiento sexual y las relaciones de pareja.

Los objetivos de este documento son resumir los conocimientos actuales y promover un mayor reconocimiento de los síntomas vasomotores como sello distintivo de la menopausia y una de las causas fundamentales de la disminución de la calidad de vida de las mujeres en muchos lugares del mundo.

Incidencia mundial

Los síntomas vasomotores se presentan en todas las regiones del mundo, aunque su prevalencia y la demanda de tratamiento difieren ampliamente entre mujeres de origen étnico y con antecedentes culturales diferentes^{8,9}. Recientemente, mediante una entrevista sistemática (tabla 1)⁹, se han identificado enormes diferencias en la experiencia de los SVM entre mujeres de la misma cultura y de diferentes culturas⁹.

Así pues, la frecuencia de los SVM varía desde más de un 74% de las mujeres en Euro-

Tabla 1. Prevalencia de los fogajes de acuerdo al área geográfica⁹

Área geográfica	Número de mujeres	Edad (años)	Porcentaje experimentando fogajes
Europa ¹⁰	4200	45-60	74
Norteamérica ¹¹	3302	42-52	Síntomas en las últimas dos semanas: Hispanas: 49 Afro-americanas: 46-45 Caucásicas: 37 Japonesas-americanas: 34 Chino-americanas: 29
Latinoamericanas ¹²	409	40-59	68.9
Asia ¹³	1028	40-65	63.1

pa¹⁰, 38% en las de Estados Unidos¹¹, 36% en las de Canadá¹¹, del 50% al 68.9% en las de América Latina¹² y del 22.1% al 63.1% en las mujeres de Asia¹³.

Considerando la diversidad de variables que influyen en los SVM, no resulta sorprendente que su prevalencia difiera en cada estudio. Este hecho puede ser debido a diferencias en el diseño de los estudios, las poblaciones seleccionadas, el tamaño de las muestras y a la heterogeneidad de los instrumentos de diagnóstico o de selección. Los SVM son un fenómeno multidimensional y reflejan una combinación de bases genéticas, dieta, cambios físicos, uso de medicamentos, influencias culturales, así como experiencias y expectativas individuales.⁹

Mecanismos del Sistema Nervioso Central

En los organismos homeotermos, la temperatura corporal interna se regula entre un umbral superior para la sudoración y un umbral inferior para los escalofríos. Entre estos umbrales existe una zona neutral dentro de la cual no

ocurren estos ajustes termorreguladores (sudor y escalofríos). Las respuestas de disipación del calor de los bochornos se desencadenan si la temperatura corporal interna cruza el umbral superior de la zona termoneutral.

La mayoría de los bochornos son precedidos por una pequeña elevación de la temperatura corporal interna¹⁴, y en las mujeres sintomáticas la zona termoneutral está muy reducida¹⁵. La elevación de la activación noradrenérgica central estrecha la zona termoneutral, y las mujeres sintomáticas tienen niveles más altos de activación noradrenérgica central que las mujeres asintomáticas¹⁶. El hecho de que las concentraciones periféricas de estrógenos no difieren entre mujeres sintomáticas y asintomáticas sugiere la existencia de un mecanismo central, noción apoyada, además, por reportes de que los bochornos son atenuados por la clonidina, un agonista $\alpha 2$ -adrenérgico que reduce la activación simpática central, y son provocados por la yohimbina, un antagonista $\alpha 2$ -adrenérgico que actúa a nivel central para aumentar la activación simpática¹⁷ (figura 1).

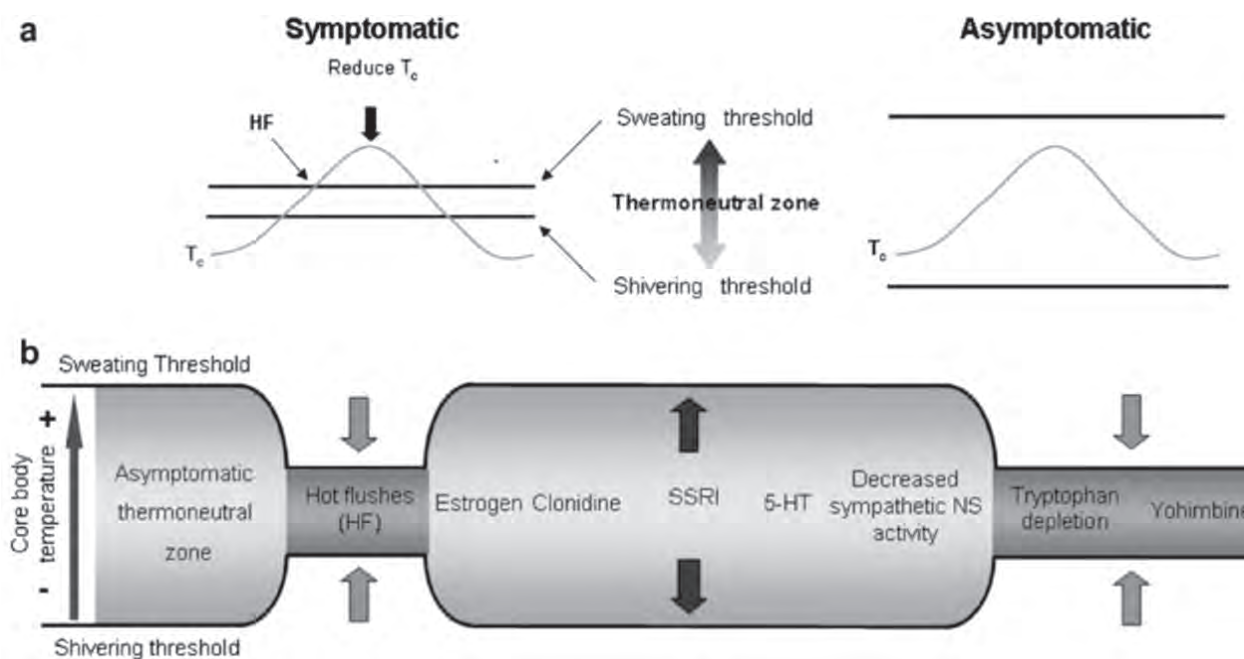


Figura 1. (a) Baja temperatura central corporal (T_c) elevaciones actúan dentro de una reducida zona termoneutral de gatillo de los fogajes (HF) en mujeres postmenopáusicas sintomáticas; (b) Los factores que influyen en la zona termorreguladora. SSRI Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; 5-HT, serotonina; NS, sudores nocturnos.

Los bochornos ocurren frecuentemente durante el sueño, pero se desconoce la relación de causalidad entre bochornos/sudoración nocturna y trastornos del sueño. Freedman y colegas observaron que los bochornos en la segunda mitad de la noche ocurren después de episodios de despertar o activación cortical, mientras que en la primera mitad de la noche precedían a dichos episodios y por lo tanto podrían desencadenar la sudoración nocturna¹⁸. En la segunda mitad de la noche existen más movimientos oculares rápidos (REM), y el sueño REM suprime las respuestas efectoras termorreguladoras, como sudoración y vasodilatación periférica, las cuales constituyen los bochornos. También se ha investigado la activación simpática de la variabilidad de la frecuencia cardíaca durante las etapas del sueño, fenómeno que se ha relacionado con la aparición bochornos.¹⁹

Se ha presupuesto que la señal desencadenante de los bochornos se origina en el área preóptica (APO) del hipotálamo anterior. Sin embargo, no respaldan esta hipótesis datos recientes obtenidos mediante RMN funcional basada en el método de los valores de oxígeno en sangre (BOLD), una técnica que se utilizó para medir la actividad neuronal en un grupo de mujeres posmenopáusicas. Se observó un aumento de la actividad en bulbo raquídeo, corteza insular y prefrontal en torno al inicio del episodio de bochorno, antes de que dicho inicio fuera detectable. La actividad insular y prefrontal sucedió a la actividad bulbar tras varios segundos. La repuesta bulbar anterior a los bochornos puede reflejar, por lo tanto, la actividad más temprana en la vía asociada al origen de los acontecimientos termorreguladores. En contraste, la actividad insular y prefrontal posterior posiblemente esté asociada con los bochornos por conductancia cutánea como un reflejo de los eventos termorreguladores.

Papel de la Reactividad Vascular

El control de la respuesta vascular periférica a un aumento de la temperatura corporal interna se realiza a través de las neuronas simpáticas colinérgicas que estimulan la producción de sudor; este genera enfriamiento mediante evaporación y vasodilatación, y el calor se disipa al ambiente. El sistema nervioso simpático

responde a sensores en la piel y también en el hipotálamo. No se ha aclarado aún si la acetilcolina tiene un efecto directo o si su efecto es mediado por sustancias vasodilatadores paracrinas como el óxido nítrico que producen las células endoteliales²⁰.

Todos los vasos sanguíneos están recubiertos por una capa de endotelio. El endotelio tiene el espesor de una sola célula y las células endoteliales producen vasodilatadores como el óxido nítrico en respuesta a la estimulación del neurotransmisor acetilcolina. Resulta fundamental la integridad del endotelio, puesto que las células lesionadas no pueden producir vasodilatadores del mismo modo, y la disfunción de las células endoteliales es un componente de la enfermedad cardiovascular y se relaciona con la formación de la placa ateromatosa.

Las variaciones fisiológicas de la temperatura corporal ocurren durante el ciclo menstrual, en los estados hipoestrogénicos y en la fiebre, y existe un ritmo circadiano para la temperatura corporal. Los bochornos se deben a vasodilatación y aumento del flujo sanguíneo cutáneo que causa enrojecimiento de la piel y, con frecuencia, sudoración. Los bochornos, por lo general, están limitados al tronco, la cabeza y el cuello, más que a la periferia, como ocurre durante el ejercicio, sugiriendo un mecanismo de control diferente y complejo. Mediante pletismografía venosa de oclusión, se ha detectado un aumento del flujo sanguíneo en dedos y manos durante los episodios de bochorno²¹. No se sabe con certeza si esto se debe a la eliminación de la actividad vasoconstrictora simpática, a aumento de la actividad vasodilatadora colinérgica simpática o a una combinación de estos junto con mecanismos no neurales.

Se ha demostrado que las mujeres posmenopáusicas sintomáticas tienen una mayor respuesta vasodilatadora que las mujeres asintomáticas²⁰. Sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas cuando se comparó la clonidina y el placebo en el grupo de mujeres con bochornos, mediante un diseño controlado y aleatorizado, incluso aunque el número de bochornos por día y el puntaje de estos disminuyeron en ambos grupos respecto a los valores basales. El flujo sanguíneo cutáneo

disminuyó cuando fue administrado el inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) venlafaxina, lo que indica que la serotonina puede tener importancia en la reactividad vascular local²². No se ha determinado si esta respuesta a la venlafaxina se debe a un mecanismo periférico o central.

Los factores de riesgo cardiovascular con frecuencia están alterados en las mujeres que experimentan bochornos importantes, como se describió en un grupo de 30 mujeres posmenopáusicas²⁰. No está claro qué relación guardan entre sí los dos mecanismos.

En conclusión, en las mujeres que experimentan bochornos hay un aumento de la reactividad vascular periférica, aunque es probable que los mecanismos centrales de control desempeñen el papel principal.

Serotonina y Noradrenalina Cerebrales

Los síntomas vasomotores son consecuencia de una disfunción termorreguladora, en la cual los mecanismos normales de pérdida del calor se activan de manera inapropiada. En este resumen se describe el papel propuesto para la serotonina (5-HT) y la noradrenalina (NA) en la patogénesis de los SVM.

El área del cerebro que se considera más importante para el equilibrio termorregulador es el APO del hipotálamo²³. Normalmente, la temperatura corporal interna se mantiene dentro de una zona termoneutral. Las vías aferentes en el APO se activan cuando la temperatura corporal aumenta por encima de un umbral específico, y las vías eferentes producen respuestas de disipación del calor tales como la vasodilatación y sudoración²³⁻²⁵. Cuando la temperatura corporal desciende por debajo de un umbral específico se produce una reducción del flujo sanguíneo periférico y escalofríos²⁶. La hipótesis presentada anteriormente es que la zona termoneutral se estrecha enormemente en las mujeres posmenopáusicas con SVM, y las señales a la APO se ven afectados más comúnmente con pequeños cambios en la temperatura corporal (figura 1).

La terapia estrogénica es el tratamiento más eficaz para los SVM. Se considera que los

estrógenos revierten la disfunción termorreguladora derivada de la fluctuación y declinación de los estrógenos endógenos durante la transición menopáusica. Los estrógenos elevan el umbral de sudoración y amplían la zona termoneutral en las mujeres posmenopáusicas sintomáticas²⁷. El déficit estrogénico por sí solo no es suficiente para explicar la aparición de SVM, porque los fármacos no hormonales reducen dichos síntomas sin influir en forma directa en las concentraciones de estrógenos²⁸.

Una hipótesis es que las concentraciones fluctuantes de estrógenos alteran en el sistema nervioso central las concentraciones de NA y/o 5-HT involucrados en la neurotransmisión, lo que lleva a la sudoración y bochornos inapropiados que caracterizan a los SVM^{29,31}. Se considera que la terapia estrogénica revierte los cambios en la función de la NA y la 5-HT. En modelos animales la administración de estradiol resulta en un aumento generalizado de la síntesis y disponibilidad de NA y 5-HT y modula el número, la densidad o la sensibilidad de los sitios de unión de los receptores.

Los estudios preclínicos han mostrado que los cambios en la neurotransmisión mediada por monoaminas pueden alterar los umbrales de sudoración y escalofrío y estrechar la zona termoneutral. La administración de NA y 5-HT en condiciones controladas ha demostrado modificar la función termorreguladora en modelos animales, voluntarios sanos y mujeres menopáusicas. En modelos animales la administración directa de NA en el APO por lo general produce una activación de la respuesta de disipación del calor (vasodilatación) y una disminución de la temperatura corporal interna^{30,32}. Los resultados de la administración de 5-HT en el APO son mixtos: se ha reportado una disminución de la temperatura corporal interna en algunos modelos animales, mientras que en otros se ha reportado un aumento. En general, sin embargo, la administración de NA y de 5-HT en el APO ha tenido efectos opuestos^{33,34}. La administración del inhibidor de la recaptación de noradrenalina reboxetina en voluntarios sanos de sexo masculino produjo una sensación de frío, sugiriendo que se había superado el umbral inferior de la zona termoneutral³⁵.

Los estudios en mujeres menopáusicas con bochornos también avalan el papel de la NA y la 5-HT en los SVM. Durante los bochornos aumentan las concentraciones plasmáticas del principal metabolito de la NA cerebral, lo que sugiere que el aumento de la NA cerebral puede estar asociado al inicio del bochorno³⁶. La clonidina, un agonista del receptor $\alpha 2$ -adrenérgico presináptico que bloquea la liberación de NA y reduce la NA cerebral, eleva el umbral de sudoración en las mujeres sintomáticas, ampliando su zona termoneutral³⁷. La clonidina ha reducido los bochornos en algunos estudios controlados con placebo^{38,39}. El antagonista de los receptores $\alpha 2$ -adrenérgicos yohimbina, que aumenta la NA cerebral, desencadenó bochornos en mujeres sintomáticas³⁷. Aunque la evidencia es indirecta, se sugiere que tanto la NA como la 5-HT, potentes neurotransmisores, son probablemente los más involucrados en una disregulación que se produce en la menopausia y después de ella, contribuyendo a la aparición de los SVM.

Calidad de Vida

A lo largo de la transición menopáusica la experiencia de las mujeres con los bochornos y SN (bochornos que se presentan durante el sueño) es extremadamente variable^{8,40}. Aunque estos trastornos tienen una prevalencia elevada en la mayoría de los países occidentales, su impacto no es necesariamente problemático para las mujeres⁴¹. Se estima que los bochornos y SN afectan negativamente la calidad de vida de un 20% a 25% de las mujeres^{42,43}, por las molestias físicas y los sentimientos de vergüenza dentro del ambiente social, en tanto la SN se asocia a interrupción del sueño. Las alteraciones del sueño y del estado de ánimo producidas por los bochornos y SN pueden tener un impacto negativo importante sobre la calidad de vida⁴⁴.

La medición de los bochornos y SN de mayor relevancia clínica es la valoración de los problemas o angustia causada⁴⁵, porque se asocia estrechamente con la repercusión de estos trastornos en la calidad de vida. La valoración de los problemas puede medirse mediante la escala de interferencia diaria relacionada con los bochornos⁴⁶ y la escala de valoración de los bochornos⁴⁷.

Los factores de riesgo que se asocian a los síntomas valorados mediante estos instrumentos incluyen menopausia quirúrgica, descuido/maltrato durante la infancia, raza/grupo étnico, tabaquismo, bajos niveles de educación, situación socioeconómica y antecedentes de ansiedad y depresión^{8,40,43,48,49}. Es más probable que los bochornos y SN repercutan en la calidad de vida cuando son crónicos, y las investigaciones recientes sugieren que ambos continúan durante más tiempo de lo que solía pensarse⁴⁰. Las pacientes con cáncer de mama sufren de bochornos y SN más severos y crónicos asociados a problemas del sueño y disminución de la calidad de vida por la pérdida aguda de la función ovárica asociada al tratamiento^{3,50,51}.

El impacto de los bochornos sobre la calidad de vida es por lo tanto dependiente de una gran variedad de factores que incluyen su frecuencia, causa y duración, pero también del estilo de vida de cada mujer y su apreciación de los síntomas. La investigación orientada a examinar las evaluaciones cognitiva y emocional de los bochornos/SN⁵² sugiere que las creencias y los pensamientos negativos sobre los bochornos/SN y ciertas reacciones conductuales, como evitar situaciones sociales, se asocian de forma significativa a SVM, mientras que los pensamientos y comportamientos tranquilos, como la respiración pausada y la aceptación de los síntomas sin reacciones exageradas, se asocian a síntomas menos problemáticos⁵³. Un modelo cognitivo de bochornos/SN⁵⁴ permite describir de qué modo una diversidad de factores psíquicos y sociales podrían influir en la percepción y evaluación de los bochornos/SN (ver la figura 2). El estado de ánimo depresivo y las creencias negativas, por ejemplo, inciden en la valoración, y a su vez es probable que los bochornos/SN tengan un impacto negativo tanto sobre el sueño como en el funcionamiento emocional y social. Una vez establecido este círculo vicioso, los síntomas pueden afectar la productividad durante el día así como las relaciones familiares y sociales⁴⁴ y, a su vez, la capacidad de la mujer para enfrentar los síntomas.

Se han desarrollado terapias psicológicas así como orientaciones médicas basadas en la terapia conductual cognitiva para el alivio de los síntomas, con reducciones prometedoras en la

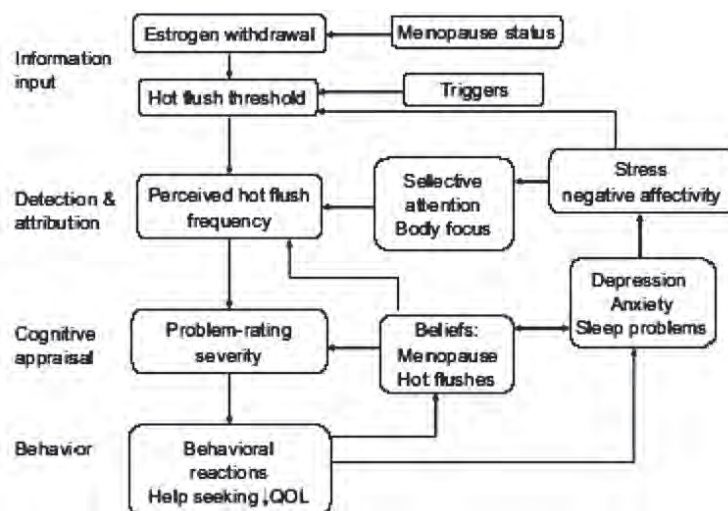


Figura 2. Un modelo cognitivo de fogajes y sudoraciones nocturnas. QOL, calidad de Vida.

valoración de los bochornos y beneficios sobre la calidad de vida⁵⁵. Los objetivos son ayudar a las mujeres a comprender los factores que influyen en los bochornos/SN, limitar los factores desencadenantes y el estrés, y utilizar tanto respiraciones pausadas como las estrategias cognitivas y conductuales para tratar los bochornos/SN y el sueño.

Síntomas vasomotores y riesgo cardiovascular

Los síntomas vasomotores parecen estar asociados con un mayor grado de estrés oxidativo, índice de masa corporal más alto, presión arterial y niveles de colesterol total, así como a niveles menores de lipoproteínas de alta densidad y mayores concentraciones de moléculas de adhesión intercelular¹, todo lo cual indica un perfil de riesgo cardiovascular adverso^{20,56}. Las respuestas cardiovasculares también parecen relacionarse a los SVM: la respuesta del diámetro medido por el flujo de la arteria braquial demostró una magnitud de cambio postoclusión menor en las mujeres con bochornos moderados a severos, en comparación con las mujeres premenopáusicas o mujeres sin bochornos o solo con bochornos leves⁵⁷. Estos resultados sugieren un aumento del riesgo cardiovascular en mujeres con SVM, debido a que la disminución de la reactividad vascular refleja una disfunción de las células endoteliales. En otro estudio se ha demostrado una mejor función

endotelial en las mujeres que sufren de bochornos en comparación con las que no los presentan, dejando en duda las implicaciones de este punto de valoración²⁰.

El grosor de las capas íntima y media de la carótida, que se relaciona con la aterosclerosis coronaria, fue mayor en las mujeres que sufren de SVM, especialmente en las mujeres con sobrepeso u obesidad⁵⁸. Los antecedentes de algún SVM se asociaron de manera significativa con menores probabilidades (*odds*) de tener calcificaciones coronarias, independientemente de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y otras covariables pertinentes⁵⁹. La intensidad de los SVM no influyó en los resultados, pero una duración menor de los síntomas se asoció a probabilidades (*odds*) más bajas de tener calcificaciones. En las mujeres premenopáusicas, perimenopáusicas y posmenopáusicas jóvenes con bochornos se demostraron más calcificaciones coronarias y aórticas en modelos ajustados por edad, raza, factores de riesgo cardiovascular y estradiol. El criterio de valoración más importante sería la asociación entre SVM y eventos cardiovasculares. Los datos de importancia provenientes tanto de los estudios clínicos como observacionales de los estudios WHI se resumieron de la siguiente manera: los factores de riesgo para coronariopatía tendieron a ser más adversos en las mujeres con SVM y los SVM tempranos se asociaron con una disminución del riesgo de accidente cerebrovascular, eventos cardiovasculares totales y

mortalidad por todas las causas, pero los SMV tardíos se asociaron con un aumento de los eventos coronarios y la mortalidad por todas las causas. Se observó que los riesgos más altos para eventos coronarios en mujeres más alejadas de la menopausia se concentraron en el pequeño subconjunto de mujeres con SVM moderados o severos⁶⁰.

Síntomas vasomotores y riesgo de cáncer de mama

Aún está escasamente documentado el valor predictivo de los SVM en relación con el riesgo de sufrir cáncer de mama. Un artículo reciente reportó una posible asociación entre síntomas climatéricos y disminución del riesgo de cáncer de mama⁶¹. En comparación con las mujeres que nunca presentaron síntomas menopáusicos, las que alguna vez informaron haber experimentado síntomas tuvieron la mitad del riesgo de sufrir tanto carcinoma ductal invasor (CDI) como carcinoma lobulillar invasor (CLI). En esta publicación se presentó un estudio de casos y controles en el que se había obtenido la información y se incluyeron en el análisis varios síntomas climatéricos (bochornos y sudoración, resequedad vaginal, tensión emocional e insomnio) y su intensidad. Hubo 494 casos de CDI, 307 casos de CLI y 187 casos de carcinoma canalicular-lobulillar invasor, en comparación con 449 controles. Las mujeres que experimentaron los síntomas climatéricos más intensos tuvieron un menor riesgo de cáncer de mama: para el CDI, un cociente de probabilidades (OR, odds ratio) = 0.5 (intervalo de confianza [IC] del 95% = 0.3-0.7); para el CLI, un OR = 0.5 (IC 95% = 0.3-0.8); en caso del carcinoma mixto, el descenso no fue significativo. Esta disminución del riesgo también incluyó a las mujeres que recibían TRH, con diversas edades en la menopausia y, además, en diversos cuartiles de índice de masa corporal. Es importante destacar que la información se basó en datos recordados sobre SVM en mujeres cuyo diagnóstico de cáncer de mama acababa de hacerse. Esta metodología puede introducir un sesgo de memoria. Debe destacarse la especificidad de las mediciones utilizadas, ya que los autores no usaron una puntuación validada y pidieron a las pacientes que le dieran un valor a

la intensidad de las tres clases de síntomas. El resultado más sorprendente de esta publicación fue que la asociación de SVM severos y bajo riesgo de cáncer de mama no fue modificada por la TRH, lo que podría indicar que en las mujeres que reciben TRH y tienen SVM severos no aumenta el riesgo de cáncer de mama.

En apoyo a estos hallazgos, existen estudios que han demostrado una relación entre la intensidad de los bochornos y las bajas concentraciones de estradiol y estrona totales (unidos a proteínas y libres) endógenos, polimorfismos del receptor estrogénico alfa y las enzimas que participan en su metabolismo o producción⁶²⁻⁶⁴. Otro hallazgo positivo es que, en los estudios clínicos y cohortes de mujeres tratadas con un inhibidor de la aromatas, quienes experimentaron los peores síntomas climatéricos (SVM y dolores articulares) se beneficiaron más con el tratamiento, pero esto comprendió solamente a las mujeres que habían recibido terapia hormonal⁶⁵. De modo similar, los bochornos se han asociado a una baja densidad mineral ósea, lo que podría indicar una menor sensibilidad o respuesta a los estrógenos. Existen argumentos en contra de la credibilidad de la teoría de que los bajos niveles de estrógenos endógenos en las mujeres posmenopáusicas pudieran asociarse a un menor riesgo de cáncer de mama, puesto que las mujeres obesas, que tienen un mayor riesgo de cáncer de mama, experimentan bochornos más intensos⁵⁸. También existe evidencia de una asociación positiva entre densidad mamaria mastográfica y densidad mineral ósea⁶⁶. Lo que sabemos acerca de la patogenia de los SVM es que pueden asociarse a concentraciones de estrógenos fluctuantes (como sucede en las mujeres perimenopáusicas) o niveles muy bajos. A pesar de que la posibilidad de una relación con el cáncer de mama resulta interesante, debe esperarse la confirmación a través de otros estudios.

Síntomas vasomotores después del Cáncer de Mama

Después del diagnóstico de cáncer de mama, los síntomas vasomotores pueden ser consecuencia de la insuficiencia ovárica inducida por la quimioterapia, del tratamiento endocrino en

mujeres más jóvenes, de la interrupción de la TRH o del tratamiento endocrino en mujeres mayores^{67,68}. No se comprende bien la naturaleza, la intensidad y la duración de los síntomas vasomotores que se manifiestan después del cáncer de mama. Las medidas conservadoras pueden ser de ayuda pero puede que no mejoren los SVM⁶⁷. Cuando tales medidas fracasan, deben considerarse los tratamientos no hormonales, como la clonidina, la gabapentina y algunos antidepresivos⁶⁹, aunque estos tratamientos tienen efectos secundarios que hacen que el apego a largo plazo sea malo.

La clonidina, un agonista α -adrenérgico, en dosis de 50 μ g dos o tres veces al día ha demostrado disminuir escasamente los bochornos comparada con el placebo en estudios clínicos a corto plazo. Sus efectos secundarios incluyen estreñimiento, resequedad de la boca y somnolencia.

La gabapentina, en dosis de 900 mg al día, ha mostrado ser efectiva en reducción de los bochornos en un 54% en comparación con el 29% con el placebo durante un período de 12 semanas. Su principal efecto secundario es la somnolencia.

En estudios aleatorizados para el tratamiento de bochornos, se ha comprobado la eficacia a corto plazo de venlafaxina 75 mg, desvenlafaxina 50-100 mg, paroxetina 20 mg, citalopram 10-20 mg y escitalopram 20 mg (ver más adelante para una discusión más completa). Tienen por lo general un perfil de efectos secundarios leves. El uso de ISRSs o inhibidores de la recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSNs) que interfieren en las enzimas del CYP450 (en particular fluoxetina y paroxetina) puede interferir en el metabolismo del tamoxifeno.

No existen suficientes evidencias respecto a la eficacia ni la seguridad de los fitoestrógenos, los productos a base de dong quai (raíz de *Angelica sinensis*), hierbas chinas o la cimífuga (*Cimicifuga racemosa* o *black cohosh*) en el tratamiento de los síntomas menopáusicos que se presentan después del cáncer de mama, y dichos compuestos no pueden recomendarse. En un estudio controlado y aleatorizado se observó una reducción de un bochorno por día en las

mujeres tratadas con 800 UI de vitamina E al día. Los datos sobre la acupuntura no han sido concluyentes; en varios estudios pequeños se informaron beneficios, pero en dos revisiones sistemáticas no se encontró ningún beneficio que superara al placebo.

El uso de TRH después del cáncer de mama puede justificarse cuando todas las otras opciones se hayan agotado y después de informar a la paciente sobre los riesgos relativos^{67,69}. No hay certezas acerca de si los diferentes tipos o pautas posológicas de TRH influirán en la seguridad de este tratamiento después del cáncer de mama. Los estudios efectuados en mujeres sin cáncer de mama sugieren que el tratamiento con estrógenos solos puede ser más seguro que la TRH combinada y que diferentes progestágenos pueden tener diferentes efectos. La progesterona micronizada y la didrogesterona podrían asociarse a un menor riesgo que las progestinas sintéticas, pero aún es dudosa la seguridad de las progestinas después del cáncer de mama y no se han llevado a cabo estudios aleatorizados a largo plazo.

En la segunda parte se abordará el tratamiento de los síntomas vasomotores y la bibliografía total (Nota del editor).

Referencias

1. Voda AM. Climacteric hot flash. *Maturitas* 1981;3:73-90.
2. Politi MC, Schleinitz MD, Col NF. Revisiting the duration of vasomotor symptoms of menopause: a meta-analysis. *J Gen Intern Med* 2008; 23:1507-1513.
3. Gupta P, Sturdee DW, Palin SL, et al. Menopausal symptoms in women treated for breast cancer: the prevalence and severity of symptoms and their perceived effects on quality of life. *Climacteric* 2006;9:49-58.
4. LaCroix AZ, Chlebowski RT, Manson JE, et al. Health outcomes after stopping conjugated equine estrogens among postmenopausal women with prior hysterectomy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2011;305:1305-1314.
5. 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.
6. Santen RJ, Allred DC, Ardoin SP, et al. Postmenopausal hormone therapy: an Endocrine Society scientific statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:s1-s66.
 7. Sturdee DW, Pines A, on behalf of the International Menopause Society Writing Group. Updated IMS recommendations on postmenopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health. *Climacteric* 2011;14:302-320.
 8. Freeman EW, Sherif K. Prevalence of hot flushes and night sweats around the world: a systematic review. *Climacteric* 2007;10:197-214.
 9. Palacios S, Henderson VW, Siseles N, Tan D, Villaseca P. Age of menopause and impact of climacteric symptoms by geographical region. *Climacteric* 2010;13:419-428.
 10. Genazzani AR, Schneider HP, Panay N, Nijland EA. The European Menopause Survey 2005: women's perceptions on the menopause and postmenopausal hormone therapy. *Gynecol Endocrinol* 2006;22:369-375.
 11. Gold EB, Bromberger J, Crawford S, et al. Factors associated with age at natural menopause in a multiethnic sample of midlife women. *Am J Epidemiol* 2001;153:865-874.
 12. Chedraui P, Blumel JE, Baron G, et al. Impaired quality of life among middle aged women: a multicentre Latin American study. *Maturitas* 2008;61:323-329.
 13. Lam PM, Leung TN, Haines C, Chung TK. Climacteric symptoms and knowledge about hormone replacement therapy among Hong Kong Chinese women aged 40-60 years. *Maturitas* 2003;45:99-107.
 14. Freedman RR, Woodward S. Core body temperature during menopausal hot flushes. *Fertil Steril* 1996;65:1141-1144.
 15. Freedman RR, Krell W. Reduced thermoregulatory null zone in postmenopausal women with hot flashes. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:66-70.
 16. Freedman R, Woodward S. Elevated alpha 2-adrenergic responsiveness in menopausal hot flushes: pharmacologic and biochemical studies. In Lomax P, Schönbaum E, (Eds.), *Thermoregulation: The Pathophysiological Basis of Clinical Disorders*. Basel: Karger, 1992:6-9.
 17. Freedman RR, Woodward S, Sabharwal SC. Alpha 2-adrenergic mechanism in menopausal hot flushes. *Obstet Gynecol* 1990;76:573-578.
 18. Freedman RR, Roehrs TA. Effects of REM sleep and ambient temperature on hot flash-induced sleep disturbance. *Menopause* 2006; 13:576-583.
 19. Freedman RR, Kruger ML, Wasson SL. Heart rate variability in menopausal hot flashes during sleep. *Menopause* 2011;18:897-900.
 20. Sassarini J, Fox H, Ferrell W, Sattar N, Lumsden MA. Vascular function and cardiovascular risk factors in women with severe flushing. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2011;74:97-103.
 21. Ginsburg J, Swinhoe J, O'Reilly B. Cardiovascular responses during the menopausal hot flush. *Br J Obstet Gynaecol* 1981;88:925-930.
 22. Sassarini J, Fox H, Ferrell W, Sattar N, Lumsden MA. Enhanced peripheral vascular reactivity seen in flushing women is altered by treatment with venlafaxine. *Climacteric* 2011;14(Suppl 1):87 (Abstr).
 23. Romanovsky AA. Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;292:R37-R46.
 24. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis* 2000;31(Suppl 5):S157-S61.
 25. Zhang YH, Yamada K, Hosono T, Chen XM, Shiosaka S, Kanosue K. Efferent neuronal organization of thermoregulatory vasomotor control. *Ann NY Acad Sci* 1997;813:117-122.
 26. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:603-612.
 27. Freedman RR, Blacker CM. Estrogen raises the sweating threshold in postmenopausal women with hot flashes. *Fertil Steril* 2002;77:487-490.
 28. Schindler AE, Muller D, Keller E, Goser R, Runkel F. Studies with clonidine (dixarit) in menopausal women. *Arch Gynecol* 1979; 227:341-347.

29. Berendsen HH. The role of serotonin in hot flushes. *Maturitas* 2000;36:155-164.
30. Quan N, Xin L, Blatteis CM. Microdialysis of norepinephrine into preoptic area of guinea pigs: characteristics of hypothermic effect. *Am J Physiol* 1991;261:R378-R385.
31. Freedman RR. Pathophysiology and treatment of menopausal hot flashes. *Semin Reprod Med* 2005;23:117-125.
32. Quan N, Xin L, Ungar AL, Blatteis CM. Preoptic norepinephrine-induced hypothermia is mediated by alpha 2-adrenoceptors. *Am J Physiol* 1992;262:R407-R411.
33. Clark WG, Lipton JM. Changes in body temperature after administration of adrenergic and serotonergic agents and related drugs including antidepressants. II. *Neurosci Biobehav Rev* 1986;10:153-220.
34. Sipe K, Leventhal L, Burroughs K, Cosmi S, Johnston GH, Deecher DC. Serotonin 2A receptors modulate tail-skin temperature in two rodent models of estrogen deficiency-related thermoregulatory dysfunction. *Brain Res* 2004;1028:191-202.
35. Roelands B, Goekint M, Heyman E, et al. Acute norepinephrine reuptake inhibition decreases performance in normal and high ambient temperature. *J Appl Physiol* 2008;105:206-212.
36. Freedman RR. Biochemical, metabolic, and vascular mechanisms in menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 1998;70:332-337.
37. Freedman RR, Dinsay R. Clonidine raises the sweating threshold in symptomatic but not in asymptomatic postmenopausal women. *Fertil Steril* 2000;74:20-23.
38. Goldberg RM, Loprinzi CL, O'Fallon JR, et al. Transdermal clonidine for ameliorating tamoxifen-induced hot flashes. *J Clin Oncol* 1994;12:155-158.
39. Pandya KJ, Raubertas RF, Flynn PJ, et al. Oral clonidine in postmenopausal patients with breast cancer experiencing tamoxifen-induced hot flashes: a University of Rochester Cancer Center Community Clinical Oncology Program study. *Ann Intern Med* 2000;132:788-793.
40. Andrikoula M, Prelevic G. Menopausal hot flashes revisited. *Climacteric* 2009;12:3-15.
41. Avis NE, Colvin A, Bromberger JT, et al. Change in health-related quality of life over the menopausal transition in a multiethnic cohort of middle-aged women: Study of Women's Health Across the Nation. *Menopause* 2009;16:860-869.
42. Hunter M, Rendall M. Biopsychosociocultural perspectives on menopause. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2007;21:261-274.
43. Whiteman MK, Staropoli CA, Langenberg PW, McCarter RJ, Kjerulff KH, Flaws JA. Smoking, body mass, and hot flashes in midlife women. *Obstet Gynecol* 2003;101:264-272.
44. Utian WH. Psychosocial and socioeconomic burden of vasomotor symptoms in menopause: a comprehensive review. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:47.
45. Rand KL, Otte JL, Flockhart D, et al. Modeling hot flashes and quality of life in breast cancer survivors. *Climacteric* 2011;14:171-180.
46. Carpenter JS. The Hot Flash Related Daily Interference Scale: a tool for assessing the impact of hot flashes on quality of life following breast cancer. *J Pain Symptom Management* 2001;22:979-989.
47. Hunter MS, Liao KL. A psychological analysis of menopausal hot flashes. *Br J Clin Psychol* 1995;34:589-599.
48. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152:463-473.
49. Sievert LL, Obermeyer CM, Price K. Determinants of hot flashes and night sweats. *Ann Hum Biol* 2006;33:4-16.
50. Hunter MS, Grunfeld EA, Mittal S, et al. Menopausal symptoms in women with breast cancer: prevalence and treatment preferences. *Psychooncology* 2004;13:769-778.
51. Mom CH, Buijs C, Willemse PH, Mourits MJ, de Vries EG. Hot flashes in breast cancer patients. *Crit Rev Oncol/Haematol* 2006;57: 63-77.
52. Rendall MJ, Simonds LM, Hunter MS. The Hot Flush Beliefs Scale: a tool for assessing thoughts and beliefs associated with the experience of menopausal hot flashes and night sweats. *Maturitas* 2008;60:158-169.
53. Hunter M, Ayers B, Smith M. The Hot Flush Behavior Scale: a measure of behavioral reactions to menopausal hot flashes and night

- sweats. *Menopause* 2011 June 24. Epub ahead of print.
54. Hunter MS, Mann E. A cognitive model of menopausal hot flushes and night sweats. *J Psychosom Res* 2010;69:491-501.
 55. Hunter MS, Coventry S, Hamed H, Fentiman I, Grunfeld EA. Evaluation of a group cognitive behavioural intervention for women suffering from menopausal symptoms following breast cancer treatment. *Psychooncology* 2009;18:560-563.
 56. Gast GC, Grobbee DE, Pop VJ, et al. Menopausal complaints are associated with cardiovascular risk factors. *Hypertension* 2008;51:1492-1498.
 57. Bechlioulis A, Kalantaridou SN, Naka KK, et al. Endothelial function, but not carotid intima-media thickness, is affected early in menopause and is associated with severity of hot flushes. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:1199-1206.
 58. Thurston R, Sutton-Tyrrell K, Everson-Rose SA, Hess R, Powell LH, Matthews KA. Hot flashes and carotid intima media thickness among midlife women. *Menopause* 2011;18:352-358.
 59. Allison M, Manson JE, Aragaki A, et al. Vasomotor symptoms and coronary artery calcium in postmenopausal women. *Menopause* 2010;17:1136-1145.
 60. Szmuiłowicz ED, Manson JE, Rossouw JE, et al. Vasomotor symptoms and cardiovascular events in postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:603-610.
 61. Huang Y, Malone KE, Cushing-Haugen KL, Daling JR, Li CI. Relationship between menopausal symptoms and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20:379-388.
 62. Schilling C, Gallicchio L, Miller SR, Langenberg P, Zacur H, Flaws JA. Genetic polymorphisms, hormone levels, and hot flashes in midlife women. *Maturitas* 2007;57:120-131.
 63. Guthrie JR, Dennerstein L, Hopper JL, Burger HG. Hot flushes, menstrual status, and hormone levels in a population-based sample of midlife women. *Obstet Gynecol* 1996;88:437-442.
 64. Erlik Y, Meldrum DR, Judd HL. Estrogen levels in postmenopausal women with hot flashes. *Obstet Gynecol* 1982;59:403-407.
 65. Cuzick J, Sestak I, Cella D, Fallowfield L. Treatment-emergent endocrine symptoms and the risk of breast cancer recurrence: a retrospective analysis of the ATAC trial. *Lancet Oncol* 2008;9:1143-1148.
 66. Crandall C, Palla S, Reboussin BA, Ursin G, Greendale GA. Positive association between mammographic breast density and bone density. *Breast Cancer Res* 2005;7:R922-R928.
 67. Baber R, Hickey M, Kwik M. Therapy for menopausal symptoms during and after treatment for breast cancer: safety considerations. *Drug Saf* 2005;28:1085-100.
 68. Hickey M, Saunders CM, Stuckey BG. Management of menopausal symptoms in patients with breast cancer: an evidence-based approach. *Lancet Oncol* 2005;6:687-695.
 69. Hickey M, Emery LI, Gregson J, Doherty DA, Saunders CM. The multidisciplinary management of menopausal symptoms after breast cancer: a unique model of care. *Menopause* 2011;17:727-733.