

Bochornos y sudoraciones nocturnas en la menopausia: ¿Dónde estamos ahora? Parte II

Recibido para publicación: diciembre 20 de 2011. Revisado y aceptado: febrero 28 de 2012

D. F. ARCHER¹, D. W. STURDEE², R. BABER³, T. J. DE VILLIERS⁴, A. PINES⁵, R. R. FREEDMAN⁶, A. GOMPEL⁷, 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

Tratamiento de los síntomas vasomotores

Tratamiento hormonal

La terapia de reemplazo hormonal (TRH) es actualmente el único tratamiento que proporciona un control eficaz de los bochornos/SN y muchos otros síntomas menopáusicos comunes⁷⁰. Ningún otro tratamiento médico ni alternativo ofrece un alivio significativamente mejor de los síntomas vasomotores (SVM) en comparación con el placebo en los ensayos doble ciego aleatorizados y controlados que la TRH. En una revisión científica de Cochrane de los estudios de calidad de los tratamientos con estrógenos o estrógenos combinados con progestágenos, el efecto placebo fue de una reducción del 57.7% en la frecuencia e intensidad de los bochornos⁷¹. Por lo tanto la magnitud del efecto placebo debe ser considerada cuando se examinen todas las otras terapias.

La reducción de la frecuencia e intensidad de los síntomas vasomotores con la TRH es muy impresionante y sostenida en comparación con

el efecto del placebo. Hasta el 90% de todos los síntomas vasomotores habían sido suprimidos al cabo de tres meses, con un mayor efecto que es observable en el primer mes en los estudios en los que se dio TRH oral en dosis y vía de administración fijas a todas las participantes⁷¹. Fuera del protocolo fijo de un estudio de investigación, es una práctica clínica normal ajustar la dosis y la vía de la TRH para lograr un mayor efecto y minimizar los efectos secundarios, por ejemplo el dolor mamario cuando la dosis de estrógenos es demasiado alta o el sangrado uterino durante los primeros meses de TRH combinada.

Deben considerarse dos preocupaciones frecuentes sobre la TRH. En primer lugar, en una revisión científica de TRH vs placebo se demuestra que la TRH no se asocia a aumento de peso⁷². Aproximadamente el 70% de las mujeres aumentan en esta etapa de la vida y solamente la dieta y el ejercicio ayudan a mantener un peso óptimo. En segundo lugar, en el estudio aleatorizado a largo plazo del WHI, las mujeres

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

histerectomizadas tratadas con TRH con estrógenos solamente durante siete años presentaron una reducción no significativa del cáncer de mama en ocho casos por 10.000 mujeres por año; las mujeres tratadas por primera vez con estrógenos y progestinas combinados durante menos de siete años no presentaron un aumento estadísticamente significativo del cáncer de mama, y solo el uso del tratamiento combinado durante más de siete años implicó un aumento estadísticamente significativo del cáncer de mama de ocho casos por 10.000 mujeres (menos de 0.1%) por año^{5,73}.

La respuesta de las autoridades reguladoras a los datos del WHI han declarado universalmente que la TRH puede ser usada por las mujeres que sufren síntomas menopáusicos significativos en la dosis eficaz más baja y durante el período más breve posible. Varios estudios de dosis bajas y ultrabajas han demostrado ahora que los regímenes con dosis diarias de 0.5 mg de estradiol, 0.3 mg de estrógenos equinos conjugados (EEC) y 14 µg de estradiol transdérmico son eficaces para reducir de manera significativa los bochornos/SN⁷⁴⁻⁷⁶.

El tromboembolismo aumenta con la TRH oral pero no se ha confirmado aún si el resto de las vías de administración, como parches y geles, no se asocian a un aumento del riesgo. También puede influir en el riesgo el tipo de progestágeno⁷⁷. Sin embargo, en las pacientes con factores de riesgo, como obesidad o antecedentes de formación de trombos, debe considerarse la administración de TRH por una vía distinta de la oral^{7,77}.

La tibolona es un esteroide sintético que imita selectivamente las acciones de la TRH en diferentes tejidos y es igualmente eficaz para controlar los síntomas vasomotores⁷⁸. Es menos probable que aumente la densidad o el dolor mamario y en los estudios de hasta cuatro años no se ha asociado a un aumento del cáncer de mama ni tromboembolismo, pero sí a un aumento de accidentes cerebrovasculares en las mujeres mayores de 65 años⁷⁹.

Los progestágenos solos, como noretisterona⁸⁰, megestrol⁸¹, acetato de medroxiprogesterona (AMP)⁸² y progesterona micronizada⁸³, también han demostrado reducir los bochornos,

aunque debe considerarse su potencial para causar efectos adversos.

Las hormonas esteroideas llamadas “bio-identicas” o “naturales” en general no se han evaluado en cuanto a su seguridad y eficacia a largo plazo y deben evitarse⁷. En muchos países, las hormonas bioidenticas de elaboración local no están sujetas al examen de los organismos de regulación farmacéutica, lo que permite a los fabricantes evitar que sus productos pasen por controles de calidad, seguridad y eficacia.

El control eficaz de los síntomas menopáusicos se asocia a una mejor calidad de vida y, en el caso de las mujeres sintomáticas que comienzan con TRH en los primeros años de menopausia, los beneficios superan a los riesgos, en especial cuando el régimen de TRH se ajusta a las características individuales⁷. Se ofrece más información actualizada sobre la TRH y la menopausia para el público en general en www.menopause.org.au/images/stories/public/docs/Menopause2011.pdf.

ISRSs, IRSNs y gabapentina

Muchas mujeres optan por no utilizar TRH para los síntomas menopáusicos o tienen contraindicaciones para su uso. El poco entendimiento de los mecanismos profundos de los SVM de la menopausia ha limitado el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos específicamente para ese objetivo. Los tratamientos no hormonales actuales han surgido en gran medida debido a observaciones fortuitas de una reducción de los bochornos como efecto secundario de los medicamentos prescritos para otras indicaciones.

En los estudios prospectivos, aleatorizados y controlados, varias preparaciones han demostrado ser superiores al placebo para el tratamiento de los SVM. En general, esas preparaciones reducen la frecuencia y la intensidad de los bochornos en un 50% a 60%. Se considera que este nivel de reducción es aceptable para muchas mujeres que desean evitar las hormonas. En comparación, los estrógenos en dosis estándar disminuyen los bochornos en un 80% a 90%.

Los ISRSs e IRSNs se han usado para reducir la frecuencia y la intensidad de los SVM⁸⁴. La desvenlafaxina, un IRSN, se ha evaluado en

estudios prospectivos aleatorizados, controlados con placebo, y los resultados se han presentado para su aprobación a los organismos reguladores⁸⁵⁻⁸⁷. Este fármaco fue superior al placebo para disminuir los bochornos en tres de cuatro estudios clínicos⁸⁵⁻⁸⁷. Hasta la semana 12 se produjo una reducción del 65% de la frecuencia de SVM con 100 mg de desvenlafaxina al día⁸⁵⁻⁸⁷. La tasa de pacientes que respondieron con una mejoría del 75% alcanzó el 50% en el caso de desvenlafaxina en comparación del 29% del placebo, diferencia que resultó estadísticamente significativa⁸⁶. Se encontró que las náuseas y vómitos fueron significativos durante la primera semana de tratamiento con 100 mg por día de desvenlafaxina. Se observó que el uso de un programa de ajuste ascendente y descendente de la dosis al iniciar y suspender la desvenlafaxina disminuyó las náuseas y vómitos iniciales a la vez que redujo los síntomas de abstinencia al concluir el estudio⁸⁵.

La mirtazapina, un antagonista de los receptores 2 de la 5-hidroxitriptamina, demostró ser efectiva para los bochornos en un modelo en roedores⁸⁸, pero en mujeres con cáncer de mama produjo solo una reducción del 50% en los bochornos en un estudio que no fue controlado con placebo, y hubo una tasa alta de incumplimiento terapéutico debido al efecto secundario de somnolencia⁸⁹.

La venlafaxina, un IRSN que se usó en dosis de 75 mg al día como comprimido de liberación prolongada, demostró eficacia en la reducción de la evaluación subjetiva de la frecuencia e intensidad de los bochornos en la vida diaria en un pequeño número de participantes⁹⁰. La fluoxetina y el citalopram no mejoraron los bochornos en comparación con el placebo en un estudio prospectivo⁹¹, mientras que en otro estudio se encontró que paroxetina, venlafaxina, fluoxetina y sertralina fueron más eficaces que el placebo⁹².

La gabapentina, un antiepiléptico de acción central, ha demostrado reducir la frecuencia e intensidad de los bochornos comparada con el placebo en estudios clínicos pequeños^{93,94}. En estos dos estudios el fármaco se usó con ajustes ascendentes y descendentes, en dosis que se iniciaron en 300 mg al día y alcanzaron los 2400 mg al día. En un tercer estudio pequeño, de

gabapentina frente al estradiol transdérmico, se encontró que ambos tratamientos mejoraron la frecuencia de los bochornos sin ninguna diferencia entre los dos grupos del estudio⁹⁵. La gabapentina (300 mg tres veces al día) fue tan efectiva como los estrógenos en dosis bajas (0.5 mg de Premarin⁹⁶ o un parche de estradiol de 25 µg⁹⁵) para reducir la frecuencia e intensidad de los SVM. La venlafaxina (75 mg de liberación lenta) no se ha comparado en forma directa con los estrógenos, pero fue eficaz como la gabapentina para los SVM y mejor tolerada en un estudio con grupos cruzados⁹⁷, aunque el cumplimiento terapéutico a largo plazo es malo en comparación al de la TRH.

Los fármacos que aumentan la 5-HT y NA cerebrales han mostrado tener un efecto moderado en el alivio de los SVM. El uso de la desvenlafaxina, que está aprobada para el tratamiento de los SVM en dosis diaria de 100 mg en México y Tailandia, es mejor con un ajuste ascendente de la dosis (titulación) para reducir al mínimo los importantes efectos adversos, principalmente náuseas y vómitos así como mareos durante la primera semana de tratamiento, y con un ajuste descendente de la dosis para reducir al mínimo los síntomas de abstinencia como ansiedad, depresión y cambios del estado de ánimo al interrumpir el tratamiento.

Tratamientos no hormonales

Alrededor del 50% de las mujeres en los países desarrollados eligen usar medicamentos de venta sin receta para el tratamiento de los síntomas menopáusicos⁹⁸. La mayoría de ellos son medicamentos no hormonales, pero algunos, como las hormonas bioidénticas, son compuestos que contienen esteroides ováricos y suprarrenales y tienen acciones equiparables en los receptores esteroideos. Las mujeres visitan a practicantes de terapias alternativas con la misma frecuencia que a los médicos familiares y gastan lo mismo en terapias alternativas que en tratamientos farmacéuticos. Las principales preocupaciones son el dispendio de recursos para la salud, la falta de eficacia de este tipo de compuestos y sus posibles efectos nocivos.

Los tratamientos no hormonales actuales pretenden disminuir la frecuencia y/o la

severidad de los bochornos menopáusicos. Un financiamiento importante de los Institutos Nacionales de Salud de Estados Unidos y otras instituciones no farmacéuticas no ha podido probar ningún beneficio de los tratamientos de venta sin receta en comparación con el placebo para los bochornos ni la seguridad de estos compuestos. Estudios controlados-aleatorizados a largo plazo no han demostrado que los fitoestrógenos, las isoflavonas del trébol rojo y la cimífuga sean superiores al placebo para reducir los bochornos⁹⁹. Los principales organismos científicos, clínicos y reguladores en materia de la salud femenina, sin excepción, advierten contra la prescripción y el uso de estas hormonas.

Hay poca evidencia de que las modificaciones de la dieta, la acupuntura o el ejercicio mejoren los bochornos, aunque pueden mejorar el estado de ánimo y la calidad de vida. El ejercicio regular, la reducción de peso y evitar los desencadenantes (como la cafeína y el calor directo) pueden contribuir a reducir al mínimo los bochornos o sus consecuencias¹⁰⁰. La meditación, la relajación, la respiración pausada y la terapia conductual cognitiva representan una esperanza para la reducción de los bochornos. Datos recientes de nivel de evidencia I han mostrado que la terapia de conciencia plena (mindfulness) puede constituir una intervención eficaz y bien tolerada para los bochornos¹⁰¹.

Métodos alternativos de tratamiento

En la menopausia las intervenciones psicológicas son prácticas dirigidas a aliviar los síntomas a través de sus efectos en la conducta, la comprensión, los procesos cognitivos (memoria, creencias) o las emociones¹⁰². Las técnicas de intervención conductual incluyen la respiración rítmica (respiración lenta y profunda), la relajación muscular y la retroalimentación. Los dos primeros procedimientos se basan en la relajación y tienen como meta contrarrestar la elevada activación simpática implicada en los bochornos¹⁰³. La retroalimentación se ha definido por consenso como “un proceso que permite al individuo aprender el modo de modificar la actividad psicológica con el objetivo de mejorar su salud y su desempeño”, y se basa en el uso de mediciones precisas: ondas cerebrales, función cardíaca, res-

piración, actividad muscular y/o temperatura de la piel¹⁰⁴. En un estudio comparativo en mujeres posmenopáusicas sintomáticas utilizando respuestas de conductancia cutánea, la respiración rítmica mostró una disminución significativa de la frecuencia de los bochornos, pero no la relajación muscular ni la retroalimentación¹⁰⁵. Este efecto de la respiración rítmica fue confirmado por los mismos investigadores en un estudio controlado con placebo, aunque no hubo cambios en las mediciones bioquímicas (cortisol, noradrenalina, etc.)¹⁰⁶.

Acupuntura

La acupuntura se ha estudiado ampliamente en cuanto a su efecto sobre los SVM, pero la calidad de los estudios es variable. En una revisión detallada de los efectos de la acupuntura para los SVM, con datos provenientes de estudios aleatorizados y controlados, no se encontró evidencia de su eficacia¹⁰⁷. En una revisión de Cochrane¹⁰⁸ se reportó que no hay diferencia en los SVM en un estudio aleatorizado y controlado mediante el que se evaluó la acupuntura real frente a una simulación de la técnica¹⁰⁹. En un estudio multicéntrico, aleatorizado y controlado en el que participaron 267 mujeres se demostró una mejoría importante y uniforme de los síntomas vasomotores, el sueño y síntomas somáticos en mujeres tratadas con acupuntura y asesoramiento sobre autocuidado en comparación con el autocuidado solo¹¹⁰. Por lo tanto, es posible que la acupuntura aminore los síntomas climatéricos, pero se necesitan estudios clínicos de buena calidad.

Bloqueo del ganglio estelar

El ganglio estelar (GE) es un ganglio simpático situado inmediatamente por debajo de la arteria subclavia y su intervención tiene diversas aplicaciones clínicas. El bloqueo del GE con anestesia local se usa para tratar el dolor crónico de origen simpático; la interrupción quirúrgica del GE disminuye la hiperhidrosis de las manos, y la acupuntura con agujas en el GE se usa en la medicina tradicional china para reducir los síntomas de origen simpático. El GE se conecta directamente con la corteza insular del cerebro, que es un área de gran actividad durante los episodios de bochorno¹¹¹. El déficit

estrogénico causa un aumento de las concentraciones del factor de crecimiento neural (NGF), que induce a los nervios simpáticos que brotan de la corteza cerebral y aumentan las concentraciones de noradrenalina. Estos cambios, que resultan en un aumento de la noradrenalina, desencadenan bochornos en un modelo en ratas. El bloqueo del GE hace que disminuya el NGF, lo que revierte el proceso que genera los bochornos¹¹².

En un estudio preliminar de 12 semanas que incluyó 13 pacientes con cáncer de mama con bochornos severos se demostró una reducción importante y temprana en la frecuencia de bochornos, y los bochornos muy intensos tuvieron una incidencia cercana a cero. Los episodios de despertar durante la noche presentaron la misma tendencia¹¹³. Tras 37 a 42 semanas de seguimiento se observó que diez pacientes necesitaron otro bloqueo alrededor de las 11 semanas después del primer procedimiento, y que la disminución de los síntomas siguió siendo muy significativa¹¹⁴. Las complicaciones relacionadas con el bloqueo del GE incluyen parálisis oculosimpática (síndrome de Horner), inyección arterial o venosa del anestésico, neumotórax y parálisis de las cuerdas vocales. Es posible que la radiofrecuencia pulsada genere una lesión más permanente del ganglio estelar y no se asocia al síndrome de Horner¹¹⁵.

En resumen, los procedimientos que se basan en la relajación, que incluyen la respiración rítmica, son eficaces en el tratamiento de los bochornos, son seguros y podrían usarse en mujeres que tienen contraindicaciones para el tratamiento hormonal. La acupuntura tal vez aminore los síntomas climatéricos y podría probarse en mujeres con contraindicaciones para el tratamiento hormonal. El bloqueo del GE podría ser un tratamiento útil para los bochornos en casos extremos cuando el tratamiento hormonal está contraindicado. Se necesitan estudios clínicos controlados más amplios para cuantificar el efecto en los SVM y evaluar la seguridad a largo plazo.

Técnicas de relajación

Se han probado las terapias de relajación para el alivio de los bochornos, incluidas las terapias de mente-cuerpo y conductuales como

el ejercicio, la respiración profunda, la relajación muscular progresiva, el manejo del estrés y educación para la menopausia.

También se han puesto a prueba muchas terapias alternativas, como los masajes, la aromaterapia, el yoga y la terapia ayurvédica. Se han realizado pocos estudios de buena calidad para evaluar la eficacia de las diversas técnicas y se necesitan más estudios aleatorizados y controlados con esa finalidad. Las diferencias étnicas así como las causas y fases de la menopausia también impiden las comparaciones confiables entre dichas terapias. Las mujeres que experimentan SVM leves podrían recurrir a medidas de eficacia limitada. Entre estas se incluyen las terapias de relajación y las terapias mente-cuerpo, que han sido sugeridas por la North American Menopause Society¹¹⁶. En un metanálisis¹¹⁷ se ha estudiado la terapia mente-cuerpo y conductual para los SVM. Solamente nueve estudios reunieron los criterios de inclusión para este metanálisis entre los numerosos estudios que se llevaron a cabo para evaluar esas terapias. El análisis incluyó ejercicio, respiración profunda, relajación muscular progresiva, relajación con audio, manejo del estrés y educación para la menopausia, así como asesoramiento y apoyo. Cuatro de los nueve estudios fueron de mala calidad, mientras que en los otros estudios los síntomas no mejoraron de manera significativa.

La antigua ciencia del yoga se ha estudiado para su aplicación en diversos trastornos médicos. Una revisión sistemática del yoga para los síntomas menopáusicos¹¹⁸ concluyó que la evidencia es insuficiente para sugerir que el yoga es una intervención eficaz para la menopausia y que se necesitan más investigaciones para determinar si aporta beneficios específicos para el tratamiento de los síntomas menopáusicos¹¹⁸.

Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos (SERMs)

Los SERMs tienen actividad mixta agonista o antagonista en los receptores estrogénicos, dependiendo del nivel de expresión de las proteínas correguladoras en el tejido blanco. El SERM ideal protegerá de futuras fracturas, evitará el cáncer de mama con receptor estrogénico positivo, suprimirá los SVM, ofrecerá protección

cardiovascular, mantendrá la salud vaginal y vesical y prevendrá la estimulación endometrial. Un efecto de clase de todos los SERMs recientes es la incapacidad para suprimir los SVM que, de hecho, pueden verse incrementados al comparar con el placebo. En un informe reciente, experimentaron bochornos más pacientes ($p < 0.001$) las mujeres tratadas con bazedoxifeno ($n = 245$ o 23%) que las que recibieron placebo ($n = 124$ o 6.6%). La mayoría de los bochornos fueron de intensidad leve o moderada y no motivaron la retirada del estudio¹¹⁹. Estos hallazgos limitan el uso de los SERMs a las pacientes que no están comprendidas en el intervalo de la menopausia prematura y que tienen SVM significativos. El bazedoxifeno ofrece una protección endometrial superior comparado con otros SERMs. Esto permite combinar el bazedoxifeno con EEC para evitar los efectos negativos de los estrógenos en el endometrio y la mama, a la vez que se suprimen los SVM y se mantienen la salud vaginal y la densidad mineral ósea¹²⁰.

Papel del placebo

El uso de monitores de conductancia cutánea para medir objetivamente los bochornos representa una gran expectativa para los estudios clínicos sobre SVM en las mujeres. Estudios clínicos recientes indican que los reportes subjetivos de bochornos en la menopausia son particularmente vulnerables al efecto placebo. En algunos estudios iniciales se reporta un efecto placebo de entre el 10% y el 36%, pero en estudios clínicos de un año de duración se han reportado efectos tan altos como un 63%⁹⁹. Los estudios en los que se usan monitores de conductancia cutánea ambulatoria para medir objetivamente los bochornos fisiológicos demuestran que, en los contextos ambulatorios, las mujeres subinforman el número de bochornos verdaderos hasta en un 50%^{121,122}. Este hallazgo plantea dudas sobre la validez del autoinforme de los bochornos como índice de frecuencia de los bochornos fisiológicos. En un estudio se demostró que la disfunción de la memoria en las mujeres se relacionaba con los bochornos objetivos pero no con los subjetivos¹²³. Los estudios clínicos en los que se emplean mediciones tanto de los bochornos subjetivos como de los objeti-

vos también demuestran que las mediciones objetivas son notablemente invulnerables al efecto placebo^{123,124}. Por ejemplo, en un estudio clínico controlado con placebo sobre cimífuga (*black cohosh*), trébol rojo y EEC/acetato de medroxi-progesterona, los bochornos subjetivos disminuyeron significativamente desde el inicio del estudio hasta los 12 meses en todos los grupos. Sin embargo, la magnitud del cambio en el número de bochornos objetivos desde el inicio hasta los 12 meses fue del 0% en el grupo con placebo, y la correlación entre los números de bochornos objetivos al inicio y a los 12 meses en el grupo con placebo fue de 0.98¹²³. Aunque puede opinarse que los bochornos subjetivos tienen más trascendencia clínica que los objetivos, en un estudio clínico se reportaron mejorías en la calidad de vida, la fatiga y la calidad del sueño únicamente en las mujeres que presentaron disminuciones de por lo menos el 50% en los bochornos objetivos¹²⁴. En resumen, el importante efecto placebo constatado en los estudios clínicos de bochornos y la tendencia de las mujeres a subinformar los bochornos verdaderos ponen de relieve los beneficios de la medición de los bochornos objetivos con monitores de conductancia cutánea ambulatoria o un registrador de bochornos higrométrico en miniatura¹²⁵.

Bochornos en mujeres que no están relacionados con la menopausia ni el déficit estrogénico

Los bochornos son bastante comunes y siguen siendo una importante fuente de preocupaciones y sentimientos de vergüenza. Existen muchísimas causas de bochornos distintas de la menopausia o el déficit estrogénico. Es importante descartar estas causas, particularmente en las mujeres que tienden a tener más síntomas atípicos y/o en las que no responden a los tratamientos normales para los bochornos menopáusicos, como se describió en otras secciones.

Pueden reconocerse dos categorías generales de bochornos. La más frecuente implica la activación del sistema autónomo —bochornos por alteración de la termorregulación— y se presenta tanto con bochornos (rubor debido a vasodilatación) como con diaforesis (un mecanismo de

disipación del calor). La segunda categoría se manifiesta solamente con vasodilatación y rubor, y obedece a la acción de sustancias vasoactivas endógenas o exógenas. En la tabla 2 se mencionan las causas más frecuentes de bochornos autonómicos y por vasodilatación¹²⁶.

Los bochornos autonómicos, que incluyen los bochornos menopáusicos típicos, pueden deberse a diversas situaciones comunes como ejercicio, fiebre, exposición al calor, incluyendo alimentos y bebidas, bochornos emocionales y trastornos neurológicos. Este último es un grupo amplio que exige una minuciosa investigación neurológica si el bochorno de tipo autonómico no puede explicarse. Deben buscarse tumores que comprimen el tercer ventrículo, lesiones de la médula espinal, ciertos tipos de epilepsia y cefalea, enfermedad de Parkinson y esclerosis múltiple.

Los bochornos mediados por vasodilatadores incluyen trastornos cutáneos, como la rosácea, y medicamentos (nitroglicerina, inhibidores de la 5 fosfodiesterasa como el sildenafil, bloqueadores de los canales de calcio como la nifedipina, ácido nicotínico, calcitonina, opiáceos, fármacos colinérgicos, medios de contraste, vancomicina, anfotericina B, algunos quimioterapéuticos y tamoxifeno). Ciertos alimentos también pueden producir bochornos por vasodilatación si contienen capsaicina (presente en los chiles rojos), nitrato de sodio o sulfitos. Una sustancia muy conocida que puede causar bochornos por vasodilatación es el glutamato monosódico, comúnmente encontrado en la comida china, aunque esta causa puede haberse sobrevalorado, como se ha investigado en estudios controlados con placebo¹²⁷. El alcohol puede causar bochornos en individuos con déficit de aldehído deshidrogenasa, que es común entre las personas asiáticas¹²⁸. El trastorno también puede presentarse cuando el alcohol se combina con disulfiram, sulfonilureas, metronidazol, ketoconazol, griseofulvina y otros fármacos.

Las causas principales de los bochornos por vasodilatación que no pueden descartarse solamente mediante los antecedentes y que justifican una investigación incluyen el síndrome carcinoide¹²⁹ por exceso de serotonina, trastorno que puede diagnosticarse por las elevaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en

orina de 24 horas. La mastocitosis ocasiona la liberación de histamina y prostaglandinas, y los narcóticos y la aspirina pueden precipitar los síntomas. El feocromocitoma puede causar bochornos y se asocia a hipertensión, con frecuencia durante las crisis¹³⁰. Puede descartarse mediante determinaciones urinarias de catecolaminas y metanefrina fraccionada. El carcinoma medular de tiroides, que causa liberación de calcitonina, puede provocar bochornos por vasodilatación, como ocurre a veces en el hipertiroidismo simple. Un tumor pancreático infrecuente que libera péptido intestinal vasoactivo (VIP) puede causar bochornos que se asocian a diarrea acuosa e hipocalcemia. Otras causas infrecuentes de bochornos por vasodilatación son el carcinoma renal, el síndrome de vaciado gástrico rápido, la sarcoidosis y el carcinoma broncogénico.

El proceso diagnóstico consta de una cuidadosa anamnesis y exploración física para determinar si los bochornos son de tipo autonómico o mediados exclusivamente por vasodilatación. Cuando los bochornos autonómicos no se explican fácilmente por los antecedentes, debe considerarse la interconsulta con neurología. Probablemente debería obtenerse sangre de todas las pacientes para una biometría completa, análisis de función hepática y pruebas tiroideas. Los bochornos por vasodilatación que se asocian con frecuencia a síntomas gastrointestinales justifican la medición de 5-HIAA, histamina y prostaglandina D2 en orina de 24 horas y de triptasa sérica para descartar síndrome carcinoide y mastocitosis sistémica, y de catecolaminas urinarias y metanefrina fraccionada para descartar feocromocitoma, en especial si además hay hipertensión y taquicardia. Si no puede determinarse la causa, pueden descartarse las causas menos frecuentes mediante ecografía renal (carcinoma de células renales), VIP sérico (vipoma), calcitonina (carcinoma medular de tiroides) y exploración pulmonar mediante imágenes (carcinoma broncogénico).

Conclusiones

- Los síntomas vasomotores son prevalentes en todas las mujeres independientemente de su origen cultural y étnico.

- Los SVM moderados a severos tienen un efecto negativo en la calidad de vida.
- Las concentraciones bajas de estradiol se asocian a SMV, aunque no existe correlación entre las concentraciones de estradiol y la supresión de los bochornos.
- Es probable que ciertos neurotransmisores del sistema nervioso central participen en las modificaciones de la zona termoneutral en el centro termorregulador cerebral, de modo que pequeños cambios en la temperatura corporal interna resultan en cambios importantes en el sistema nervioso central y, en última instancia, en bochornos.
- La terapia de reemplazo hormonal ha demostrado una reducción significativa en la frecuencia e intensidad de los bochornos en comparación con el placebo, y es el tratamiento óptimo y estándar para los bochornos/SN. Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y/o noradrenalina y la gabapentina han mostrado cierta eficacia comparados con el placebo, pero la reducción global de los bochornos no es tan fuerte como en el caso de la terapia hormonal.
- Los medicamentos no hormonales de venta sin receta no tienen eficacia significativa en comparación con el placebo. La valoración de la respuesta a los tratamientos en investigación se ve notablemente afectada por la evaluación subjetiva individual de la mejoría de los bochornos, al punto que pueden adjudicarse a un placebo mejorías de hasta el 50%. No obstante, el monitoreo objetivo de los bochornos realizado en los estudios clínicos indica una mejoría significativa con las hormonas, mientras que el efecto del placebo es mínimo.
- Los bochornos pueden asociarse a enfermedad cardiovascular y cáncer de mama pero no es pertinente hacer afirmaciones categóricas, ya que los estudios, aunque sí lo sugieren, aún no ofrecen confirmación.

Conflicto de intereses. Los colaboradores manifiestan no estar asociados ni tener relaciones económicas con ninguna compañía farmacéutica, aparte de los acuerdos de consultoría,

honorarios por disertaciones en reuniones científicas y respaldo de la investigación. Se han actualizado los datos de todas las manifestaciones de intereses y se encuentran archivadas en la Secretaría de la IMS.

Fuente de financiación. Los costos de redacción de este artículo se han financiado por completo con fondos de la International Menopause Society.

Referencias

70. MacLennan AH. Evidence-based review of therapies at the menopause. *Int J Evid Based Healthc* 2009;7:112-123.
71. MacLennan AH, Broadbent JL, Lester S, Moore V. Oral oestrogen and combined oestrogen/progestogen therapy versus placebo for hot flushes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online) 2004:CD002978.
72. Norman RJ, Flight IH, Rees MC. Oestrogen and progestogen hormone replacement therapy for peri-menopausal and post-menopausal women: weight and body fat distribution. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (Online) 2000:CD001018.
73. 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.
74. Panay N, Ylikorkala O, Archer DF, Gut R, Lang E. Ultra-low dose estradiol and norethisterone acetate: effective menopausal symptom relief. *Climacteric* 2007;10:120-131.
75. Bachmann GA, Schaeffers M, Uddin A, Utian WH. Lowest effective transdermal 17 β -estradiol dose for relief of hot flushes in postmenopausal women: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2007;110:770-779.
76. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with the lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75:1065-1079.
77. Olié V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. *Thromb Res* 2011;127(Suppl 3):S26-S29.

78. Hammar ML, van de Weijer P, Franke HR, Pornel B, von Mauw EM, Nijland EA. Tibolone and low-dose continuous combined hormone treatment: vaginal bleeding pattern, efficacy and tolerability. *BJOG* 2007;114:1522-1529.
79. MacLennan AH. HRT in difficult circumstances: are there any absolute contraindications? *Climacteric* 2011;14:409-416.
80. Paterson MEL. A randomized double-blind cross-over trial into the effect of norethisterone on climacteric symptoms and biochemical profiles. *Br J Obstet Gynaecol* 1982;89:464-472.
81. Farish E, Barnes JF, O'Donoghue F, et al. The role of megestrol acetate as an alternative to conventional hormone replacement therapy. *Climacteric* 2000;3:125-134.
82. Loprinzi CL, Levitt R, Barton D, et al. Phase III comparison of depomedroxyprogesterone acetate to venlafaxine for managing hot flashes: North Central Cancer Treatment Group Trial N99C7. *J Clin Oncol* 2006;24:1409-1414.
83. Prior JC, Hitchcock CL. Progesterone for vasomotor symptoms: a 12-week randomized, masked placebo-controlled trial in healthy, normal-weight women 1-10 years since final menstrual flow. Presented at ENDO 2010, Abstract S19-2.
84. Albertazzi P. Non-estrogenic approaches for the treatment of climacteric symptoms. *Climacteric* 2007;10(Suppl 2):115-120.
85. Archer DF, Seidman L, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S. A double-blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:172 e1-e10.
86. Speroff L, Gass M, Constantine G, Olivier S. Efficacy and tolerability of desvenlafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2008;111:77-87.
87. Archer DF, Dupont CM, Constantine GD, Pickar JH, Olivier S. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Am J Obstet Gynecol* 2009;200:238 e1-e10.
88. Pawlyk AC, Cosmi S, Alfinito PD, Maswood N, Deecher DC. Effects of the 5-HT_{2A} antagonist mirtazapine in rat models of thermoregulation. *Brain Res* 2006;1123:135-144.
89. Biglia N, Kubatzki F, Sgandurra P, et al. Mirtazapine for the treatment of hot flashes in breast cancer survivors: a prospective pilot trial. *Breast J* 2007;13:490-495.
90. 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.
91. 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-blind study. *Menopause* 2005;12:18-26.
92. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, Iyengar M, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831-2837.
93. Reddy SY, Warner H, Guttuso T, Jr, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flashes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41-48.
94. Albertazzi P, Bottazzi M, Purdie DW. Gabapentin for the management of hot flashes: a case series. *Menopause* 2003;10:214-217.
95. Aguirre W, Chedraui P, Mendoza J, Ruilova I. Gabapentin vs. low-dose transdermal estradiol for treating post-menopausal women with moderate to very severe hot flashes. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:333-337.
96. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:818-824.
97. Loprinzi CL, Sloan J, Stearns V, et al. Newer antidepressants and gabapentin for hot flashes: an individual patient pooled analysis. *J Clin Oncol* 2009;27:2831-2837.
98. MacLennan AH, Wilson DH, Taylor AW. The escalating cost and prevalence of alternative medicine. *Prev Med* 2002;35:166-173.
99. Geller SE, Shulman LP, van Breemen RB, et al. Safety and efficacy of black cohosh and red clover for the management of vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. *Menopause* 2009;16:1156-1166.

100. Borrelli F, Ernst E. Alternative and complementary therapies for the menopause. *Maturitas* 2010;66:333-343.
101. Carmody JF, Crawford S, Salmoirago-Blotcher E, Leung K, Churchill L, Olendzki N. Mindfulness training for coping with hot flashes: results of a randomized trial. *Menopause* 2011;18:611-620.
102. Towey M, Bundy C, Cordingley L. Psychological and social interventions in the menopause. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006;18: 413-417.
103. Freedman RR. Hot flashes: behavioral treatments, mechanisms, and relation to sleep. *Am J Med* 2005;124-305.
104. What is biofeedback? Consensus definition from Association for Applied Psychophysiology and biofeedback, May 18, 2008. Retrieved 22 February, 2010. <http://www.aapb.org>
105. Freedman RR, Woodward S. Behavioral treatment of menopausal hot flashes: evaluation by ambulatory monitoring. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:436-439.
106. Freedman RR, Woodward S, Brown B, et al. Biochemical and thermoregulatory effects of behavioral treatment for menopausal hot flashes. *Menopause* 1995;2:211-218.
107. Lee MS, Shin BC, Ernst E. Acupuncture for treating menopausal hot flashes: a systematic review. *Climacteric* 2009;12:16-25.
108. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flashes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 9. Art. No.: CD004923. DOI:10.1002/14651858.CD004923.pub2.
109. Deng G, Vickers AJ, Yeung KS, et al. Randomized, controlled trial of acupuncture for the treatment of hot flashes in breast cancer patients. *J Clin Oncol* 2007;25:5584-5590.
110. Borud EK, Alraek T, White A, et al. The acupuncture on hot flashes among menopausal women (ACUFLASH) study, a randomized controlled trial. *Menopause* 2009;16:484-493.
111. Freedman RR, Benton MD, Genik RJ, et al. Cortical activation during menopausal hot flashes. *Fertil Steril* 2006;85:674-678.
112. Lipov EG, Lipov S, Joshi JR, et al. Stellate ganglion block may relieve hot flashes by interrupting the sympathetic nervous system. *Med Hypotheses* 2007;69:758-763.
113. Lipov EG, Jaydeep RJ, Sanders S, et al. Effects of stellate-ganglion block on hot flashes and night awakenings in survivors of breast cancer: a pilot study. *Lancet Oncol* 2008;9:523-532.
114. Lipov EG, Joshi JR, Xie H, et al. Updated findings on the effects of stellate-ganglion block on hot flashes and night awakenings. Reflection and Reaction. *Lancet Oncol* 2008;9:819-820.
115. van Boxtel K, van Eerd M, Brinkhuize T, et al. Radiofrequency and pulsed radiofrequency treatment of chronic pain syndromes: the available evidence. *Pain Pract* 2008;8:385-393.
116. North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2004;11:11-33.
117. Nedrow A, Miller J, Walker M, Nygren P, Huffman LH, Nelson HD. Complementary and alternative therapies for the management of menopause-related symptoms: a systematic evidence review. *Arch Intern Med* 2006;166: 1453-1465.
118. Lee MS, Kim JI, Ha JY, Boddy K, Ernst E. Yoga for menopausal symptoms: a systematic review. *Menopause* 2009;16:602-608.
119. de Villiers TJ, Chines AA, Palacios S, et al. Safety and tolerability of bazedoxifene in postmenopausal women with osteoporosis: results of a 5-year, randomized, placebo-controlled phase 3 trial. *Osteoporos Int* 2011;22:567-576.
120. Lobo RA, Pinkerton JV, Gass ML, et al. Evaluation of bazedoxifene/conjugated estrogens for the treatment of menopausal symptoms and effects on metabolic parameters and overall safety profile. *Fertil Steril* 2009;92:1025-1038.
121. Carpenter JS, Elam JL, Ridner SH, Carney PH, Cherry GJ, Cucullu HL. Sleep, fatigue, and depressive symptoms in breast cancer survivors and matched healthy women experiencing hot flashes. *Oncol Nurs Forum* 2004;31:591-598.
122. Carpenter J, Azzouz F, Monahan P, Storniolo A, Ridner S. Is sternal skin conductance

- monitoring a valid measure of hot flash intensity or distress? *Menopause* 2005;12:512-519.
123. Maki PM, Rubin LH, Fornelli D, et al. Effects of botanicals and combined hormone therapy on cognition in postmenopausal women. *Menopause* 2009;16:1167-1177.
 124. Carpenter JS, Storniolo AM, Johns S, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled crossover trials of venlafaxine for hot flashes after breast cancer. *Oncologist* 2007;12:124-135.
 125. Freedman RR, Wasson S. Miniature hygrometric hot flash recorder. *Fertil Steril* 2007;88:494-496.
 126. Wilkin JK. The red face: flushing disorders. *Clin Dermatol* 1993;11:211-223.
 127. Geha RS, Beiser A, Ren C, et al. Review of alleged reaction to monosodium glutamate and outcome of a multicenter double-blind placebo-controlled study. *J Nutr* 2000;130:1058-62S.
 128. Oroszi G, Goldman D. Alcoholism: genes and mechanisms. *Pharmacogenomics* 2004;5:1037-1048.
 129. Ray D, Williams G. Pathophysiological causes and clinical significance of flushing. *Br J Hosp Med* 1993;50:594-598.
 130. Izikson L, English JC 3rd, Zirwas MJ. The flushing patient: differential diagnosis, workup, and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2006;55:193-208.