Actualidad Inmediata

Alternativas para la terapia hormonal de los fogajes: muchas opciones pero aun alta ciencia*

MARCIE K. RICHARDSON, MD

Escenario clínico

Mujer de 51 años con síntomas vasomotores (SVM) severos que le impiden hasta desarrollar bien su trabajo. Es profesora universitaria. Tiene trastornos del sueño debido a la historia de la muerte de su madre por cáncer de mama a la edad de 60 años. ¿Cuáles serían las alternativas de terapia para ella?

Todas las mujeres de mediana edad se enfrentan a la transición a la menopausia; para muchas de ellas, es un cese bienvenido de la menstruación. Sin embargo, para algunas (alrededor de 10% a 25% en Norteamérica), los sofocos y los sudores nocturnos asociados (colectivamente llamados síntomas vasomotores [SVM]) son incómodos y, a veces, incluso debilitantes. La terapia hormonal (TH, estrógenos, estrógeno con un progestágeno, o un progestágeno solo) es eficaz para los SVM, pero no hay buena evidencia que responda a la pregunta acerca de si el uso temporal de TH simplemente pospone la experiencia de los SVM de una mujer o si puede mejorar su incomodidad permanentemente.

El estudio Women's Health Initiative reportó un recurrencia de SVM de aproximadamente el 50% después de la interrupción de TH.[1] Desde que alguna vez en el año 2002 el Women's Health Initiative demostró que la TH se asociaba con riesgos para la salud, muchas mujeres y sus médicos han dado la espalda a la utilización de cualquier tipo de estrógeno o progestágeno. Este desarrollo ha puesto a los investigadores profesionales de la menopausia y a las mujeres a buscar alternativas.

Fogajes

Primero se midieron objetivamente los SVM en la década de 1980. Desafortunadamente, la fisiología de este fenómeno no es del todo clara. Se piensa que la causa de los SVM involucra al centro de termorregulación del cerebro, que es conocido por ser susceptible a los efectos de las hormonas y neurotransmisores.

Una revisión reciente discutió la participación del sistema autonómico.[2] Aunque las mujeres describirán SVM en una variedad de formas, estos episodios generalmente desagradables son generalmente acompañados por un aumento en la frecuencia cardíaca de 20 latidos por minuto. Las mujeres hablan sobre la sensación de calor intenso, la sudoración, el fogaje y los sentimientos de temor. Los SVM son a menudo seguidos de escalofríos. La manera como perciben las mujeres los SVM no siempre se correlaciona con las medidas habituales de aumento de la conductancia en la piel, [3] y diversos factores psicosociales parecen influir para que una mujer esté tan angustiada por su síntomas.[4]

Una variedad de publicaciones recientes describen la historia natural de los SVM y revelan un rango de patrones, correlaciones y contradicciones.

- Los SVM pueden ser de corta duración en unas mujeres y en otras, de larga duración. Cada mujer tiene su propio guion.
- Los SVM difieren en severidad y frecuencia.
- Un estudio reciente en Pensilvania sugirió que los SVM que comenzaban antes del

* Artículo publicado en: *The Journal of The North American Menopause Society.* Vol. 20, No. 9, pp. 980/982. DOI: 10.1097/gme.0b013e3182982436. 2013.

último periodo menstrual podrían durar más de una década, mientras aquellos que comenzaban tarde en la transición menopáusica podrían durar un periodo más corto.[5]

- Un estudio de Escandinavia encontró que el 10% de las mujeres 70 años de edad aún tenían síntomas.[6]
- El estudio Women's Health Across the Nation (SWAN) demostró diferencias étnicas en mujeres que experimentan fogajes.[7]
- Todas dicen que los SVM son una de las razones más comunes que las mujeres tienen para buscar cuidado de salud.[1]

Terapias estándar

Desde su introducción en la década de 1950, la terapia de estrógeno ha sido la base del tratamiento de los SVM. Las dosis, regímenes y modos de administrar se han ampliado, proporcionando a los médicos y las mujeres muchas opciones para el uso de estrógeno. A través de los años, se ha encontrado que el estrógeno reduce los SVM en dosis más bajas, dando lugar a dosis más bajas de progestágeno necesario para la protección del endometrio en las mujeres que no han tenido una histerectomía. Los progestágenos también se pueden utilizar solos para tratar los SVM.[8] Aunque la TH se considera segura para el corto plazo (5 años) y está experimentando algo de resurgimiento, muchas mujeres todavía no pueden o no quieren usar estrógeno.

Alternativas diferentes a las prescripciones

Explicando a las mujeres que los SVM están asociados con un pequeño aumento de la temperatura corporal se puede ayudar a que ellas los entiendan y los manejen.

Enfoques simples, no médicos, pueden ser suficientes en mujeres que prefieren no usar la TH. Algunos ejemplos pueden ser:

- Identificar y evitar los factores desencadenantes de sofocos.
- Vestirse en varias capas removibles.
- Llevar un ventilador eléctrico portátil o de accionamiento manual.
- Aplicación de hielo o un producto de la evaporación en la muñeca o en la espalda o el cuello al inicio de los sofocos.
- Dormir en una habitación fresca con una bolsa de hielo debajo de la almohada o usar la ropa de cama y la ropa para dormir de lino.

Los datos existentes sobre la efectividad de las intervenciones de estilo de vida están en conflicto. Estudios de ejercicio (por ejemplo, yoga) y las intervenciones dietéticas (por ejemplo, la soja) muestran resultados mixtos. Respiración regular-establecido 1 paso y otros esfuerzos de cuerpo y mente han demostrado ser algo útil para los SVM, pero la formación y la práctica en curso requeridas son a menudo poco prácticas.[9]

Está disponible una variedad de más productos de venta libre que dicen que son curativos para los fogajes; sin embargo, según los estudios científicos de apoyo, su seguridad y eficacia son escasos, y algunos de los mejores ensayos clínicos no muestran efecto.[10] Los clínicos deben advertir a las mujeres que estos productos no están regulados por el gobierno, ni están obligados a cumplir con las normas rigurosas de fabricación. Curiosamente, pequeños estudios han demostrado que el ácido fólico (5 mg/d)[11], y más recientemente, el óxido de magnesio (400 mg/d),[12] alivian los sofocos. Sin embargo, el primero fue solo un estudio de cohorte, y el segundo fue un estudio piloto. Ensayos controlados aleatorios (ECA) más grandes son necesarios para confirmar estos resultados.

Alternativas con receta

Observaciones al azar han conducido a la identificación de prescripciones alternativas al estrógeno que proporcionan alivio a los fogajes (tabla 1). El número de investigaciones publicadas de posibles opciones se ha incrementado dramáticamente a la luz de la creciente preocupación por los riesgos de las hormonas. Ninguno de estos productos está aprobado por el gobierno para este uso, pero al menos dos agentes neuroactivos (baja dosis de sal mesilato de

Tabla 1. Algunos compuestos usados como alternativa para los SVM

Agente	Marcado como	Nombre	Dosis
Citalopram	Antidepresivo	Celexa	20-40 mg/d
Clonidine	Antihipertensivo	Catapres	0.05-0.1 mg BID oral; 0.1 mg/d transdérmico
Desvenlafaxine	Antidepresivo	Pristiq	100-150 mg/d
Escitalopram	Antidepresivo	Lexapro	10-20 mg/d
Fluoxetine	Antidepresivo	Prozac	10-20 mg/d
Gabapentin GR	Anticonvulsivo	Serada	1,800 mg/d
Paroxetine	Antidepresivo	Paxil	12.5-50 mg/d
Pregabalin	Anticonvulsivo	Zoloft	50-100 mg/d
Venlafaxine SR	Antidepresivo	Effexor	37.5-75 mg/d

paroxetine[13] y pregabalina [Lyrica])[14] se han presentado a la Food and Drug Administration (FDA) de EE.UU. para su revisión.

Muchos de los primeros ensayos sobre terapias alternativas se llevaron a cabo en las sobrevivientes de cáncer de mama, cuya renuencia a usar estrógeno ha sido desde hace mucho tiempo. Hasta la fecha, las principales categorías estudiadas incluyen el antihipertensivo clonidina, los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina (IRSN), y el anticonvulsivante gabapentina y su producto de próxima generación pregabalina. Estas drogas han mostrado ser mejores que el placebo en ensayos a corto plazo, la mayoría de los cuales tenía deficiencias en su tamaño, duración o método de mediciones de los fogajes. Los sofocos no siempre se registraron por la frecuencia, la gravedad y molestias en un diario en tiempo real como es solicitado por la guía de la FDA para la industria.

Una revisión Cochrane identificó[16] ECAs que cumplieron con criterios rigurosos y concluyeron que clonidina, SSRIs y SNRIs, la terapia de la gabapentina y la terapia de relajación mostraban una efecto leve a moderado en la reducción de los sofocos en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.[15]

Los médicos se enfrentan a varios retos en la elección entre estas opciones. Los estudios de eficacia utilizaron diferentes medidas. Todos los estudios demostraron efecto placebo significante pero variable.

La mayoría de las dosis son bajas, y los datos sobre el aumento de dosis son limitados. Excepciones son estudios de gabapentina GR (Serada),[16,17] dosis bajas de sal mesilato de paroxetina,[13] y desvenlafaxina.[18] En 2011, la FDA no aprobó el antidepresivo desvenlafaxina para el tratamiento de SVM moderados a severos, indicando que los datos no establecieron un perfil riesgo-beneficio aceptable.[18]

Los estudios cabeza a cabeza de los tratamientos no hormonales para SVM o, para el caso, entre el estrógeno y las opciones no estrógenos, son muy pocos. Un estudio que comparó la fluoxetina y citalopram no mostró un efecto estadístico de cualquiera de los dos tratamientos para los fogajes, aunque este

estudio ha sido criticado por no tener un período de observación antes de iniciar el tratamiento.[19] Un estudio que comparó el estrógeno y la gabapentina mostró una eficacia similar para los dos agentes.

Un ECA reciente de venlafaxina en comparación con la clonidina versus placebo mostró una respuesta más rápida de la venlafaxina, mientras que la clonidina fue estadísticamente diferente del placebo a las 12 semanas solamente.[20]

Este estudio también muestra las dificultades de los estudios cortos. El acompañamiento editorial pasó a señalar el limitado poder del estudio para distinguir entre las dos drogas.[21]

Loprinzi y sus colegas de la Clínica Mayo estudiaron tratamientos no estrogénicos de los SVM utilizando datos agrupados para comparar los dos agentes.[22] El estudio tenía limitaciones (por ejemplo, solo cuatro semanas de tratamiento), pero en conclusión, este análisis combinado actual no apoya que tanto los antidepresivos más nuevos como la gabapentina sean útiles para el alivio de los fogajes en las mujeres. Se sugiere, sin embargo, que la eficacia de nuevos antidepresivos no es idéntica entre los agentes estudiados; con velafaxina y paroxetina parece que disminuyen losfogajes más que con setralina y fluoxetina.

En una investigación de sertralina para los SVM, los investigadores identificaron algunos resultados dichos.[23] Algunas mujeres tenían menos fogajes cuando se trataban, algunas agravaban sus síntomas y otras no mostraban ninguna respuesta a la medicación.

Los efectos adversos de estos medicamentos, que incluyen mareos, náuseas y, por desgracia, la disfunción sexual (para los antidepresivos) son a menudo problemáticos, pero a veces se resuelven con el tiempo. Partir de una dosis baja y luego aumentarla puede ser una buena estrategia para reducir los efectos adversos y maximizar el éxito terapéutico. Una vez más, los médicos tienen limitadas guías de datos para la elección de uno u otro. No hay datos que informen sobre la elección de un fármaco de segunda línea después de que uno ha sido insatisfactorio. La gabapentina es sedante, por lo que a veces es muy eficaz para las mujeres cuya queja principal es la interrupción del sueño. El fármaco se puede utilizar a la hora de acostarse, a partir de una dosis tan baja como 100 mg y aumentarla cada tres a cinco días a un máximo de 1.000 mg o más.

Otra área que es una zona libre de datos es cómo el uso de medicamentos no hormonales recetados se comporta con el tiempo. ¿Por cuánto tiempo son necesarios? ¿Cuáles son los riesgos a largo plazo? ¿Reaparecen los sofocos cuando estos son descontinuados?

Un interesante estudio recientemente miró la recaída de SVM en mujeres que habían tenido una respuesta a escitalopram.[24] Solo un tercio había tenido recurrencia de sus síntomas tres semanas después de que había dejado la medicación. Desafortunadamente, estos resultados no ofrecen mucha orientación sobre meses o incluso años.

Al final de un artículo reciente, Hall y colaboradores concluyeron:

Esta extensa revisión proporciona evidencia de las opciones eficaces para aquellas que no pueden o no quieren usar hormonas.[10] La gabapentina es buena para los sudores nocturnos. La paroxetina y la venlafaxina son probablemente las mejores entre los antidepresivos más antiguos y proporcionan alivio a algunas mujeres. Son necesarios más estudios para aclarar las funciones de la desvenlafaxina y la pregabalina.

De hecho, uno puede haber oído hablar de la FDA acerca de esta última en el momento que este artículo se publica. Como ya se ha visto, las elecciones tienen eficacias y efectos adversos variables; la elección de la terapia adecuada para una mujer puede implicar ensayo y error.

Referencias

1. Ockene JK, Barad DH, Cochrane BB, et al. Symptom experience after discontinuing use of estrogen plus progestin. *JAMA* 2005; 294:183-193.
2. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, et al. Menopausal hot flushes and night sweats: where are we now? *Climacteric* 2011;14:515-528.

3. Mann E, Hunter S. Concordance between self-reported and sternal skin conductance measures of hot flushes in symptomatic perimenopausal and post-menopausal women: a systematic review. *Menopause* 2011;18:709-722.

4. Thurston RC, Bromberger JT, Joffe H, et al. Beyond frequency: who is most bothered by vasomotor symptoms? *Menopause* 2008;15: 841-847.

5. Freeman EW, Sammel MD, Lin H, Liu Z, Gracia CR. Duration of menopausal hot flushes and associated risk factors. *Obstet Gynecol* 2011;117:1095-1104.

6. Rödström K, Bengtsson C, Lissner L, Milsom I, Sundh V, Björkelundi C. A longitudinal study of the treatment of hot flushes: the population study of women in Gothenburg during a quarter of a century. *Menopause* 2002;9:156-161.

7. Thurston RC, Joffe H. Vasomotor symptoms and menopause: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:489-501.

8. Prior JC, Hitchcock CL. Progesterone for hot flush and night sweat treatmentVeffectiveness for severe vasomotor symptoms and lack of withdrawal rebound. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(suppl 2):7-11.

9. Innes KE, Selfe TK, Vishnu A. Mind-body therapies for menopausal symptoms: a systematic review. *Maturitas* 2010;66:135-149.

10. Hall E, Frey BN, Soares CN. Non-hormonal treatment strategies for vasomotor symptoms: a critical review. *Drugs* 2011;71:287-304.

11. Gaweesh SS, Abdel-Gawad MM, Nagaty AM, Ewies AA. Folic acid supplementation may cure hot flushes in postmenopausal women: a prospective cohort study. *Gynecol Endocrinol* 2010;26:658-662.

12. Park H, Parker GL, Boardman CH, Morris MM, Smith TJ. A pilot phase II trial of magnesium supplements to reduce menopausal hot flashes in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2011;19:859-863.

13. 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.

14. Loprinzi CL, Qin R, Balcueva EP, et al. Phase III, randomized, doubleblind, placebo-controlled evaluation of pregabalin for alleviating hot flashes, N07C1. *Clin Oncol* 2010;28:641-647.

15. Rada G, Capurro D, Pantoja T, et al. Non-hormonal interventions for hot flushes in women with a history of breast cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD004923.

16. Reddy SY, Warner H, Guttuso T Jr, et al. Gabapentin, estrogen, and placebo for treating hot flushes: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol* 2006;108:41-48.

17. Pandya KJ, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Gabapentin for hot flashes in 420 women with breast cancer: a randomised double-blind placebocontrolled trial. *Lancet* 2005;366: 818-824.

18. Pinkerton JV, Archer DF, Guico-Pabia CJ, Hwang E, Cheng RJ. Maintenance of the efficacy of desvenlafaxine in menopausal vasomotor symptoms: a 1-year randomized controlled trial. *Menopause* 2013;20:38-46.

19. Suvanto-Luukkonen E, Koivunen R, Sundström 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.

20. Boekhout AH, Vincent AD, Dalesio OB, et al. Management of hot flashes in patients who have breast cancer with venlafaxine and clonidine: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:3862-3868.

21. Loprinzi CL, Barton DL, Qin R. Nonestrogenic management of hot flashes. *J Clin Oncol* 2011;29:3842-3846.

22. 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.

23. Kerwin JP, Gordon PR, Senf JH. The variable response of women with menopausal hot flashes when treated with sertraline. *Menopause* 2007; 14:841-845.

24. Joffe H, Guthrie KA, Larson J, et al. Relapse of vasomotor symptoms after discontinuation of the selective serotonin reuptake inhibitor escitalopram: results from the Menopause Strategies: Finding Lasting Answers for Symptoms and Health Research Network. *Menopause* 2013;20:261-268.