

3° CURSO UNIVERSITARIO DE POSTGRADO DE
FORMACIÓN EN CLIMATERIO. PRESENCIAL ANUAL.
AAPEC 2016

Terapéutica
en el Climaterio.
"Terapias Alternativas"



Dra. CLAUDIA REY.
Médica Ginecóloga. Espec. Climaterio.
Miembro CD AAPEC: Secretaria General.
Coordinadora Entorno Educativo de AAPEC.
Directora 3º Curso Presencial Anual AAPEC 2016.
www.aapec.org escueladimaterio@aapec.org



**MEDICINA GINECOLÓGICA
CONSULTORIOS MÉDICOS**
Dra. Claudia Rey.
Directora Médica.
Especialista en Ginecología.
Periodista Especializada en Salud.
www.claudiarey.com.ar

SOFOCOS

- **Clínicamente**: Se define como una **brusca sensación de calor** que se extiende a cabeza, cuello y tórax, que se acompaña de **enrojecimiento** parcial o total de esa zona. Dura de segundos a un minuto y es seguido por una **profusa transpiración**.

SVM = calor → rubor → transpiración



- **Derivados de la Inestabilidad Vasomotora Central, (CTR Hipot), está vinculada a la caída de los Esteroides Gonadales, se prod. activación adrenérgica con liberación de sustancias vasodilatadoras → VD periférica → ↑ flujo sanguíneo piel y ↑ T° piel. También hay ↑ T° basal del cuerpo.**

(Gonzales GF, Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels. Maturitas 1993;17(1):23-9.)

Dra. Claudia Rey. Miembro CD de AAPEC.



Etiología SVM: compleja e incierta



- SVM → x ↓ E. → esto NO es suficiente para explicar su fisiopatología

➤ La sola disminución de los Estrógenos no explica los SVM

SEROTONINA

NOREPINEFRINA

REGULACION DE LA HOMEOSTASIS
del CENTRO TERMORREG. DEL HIPOTALAMO
(Área Preóptica)

En Menopausia con:

↓ ESTEROIDES
GONADALES

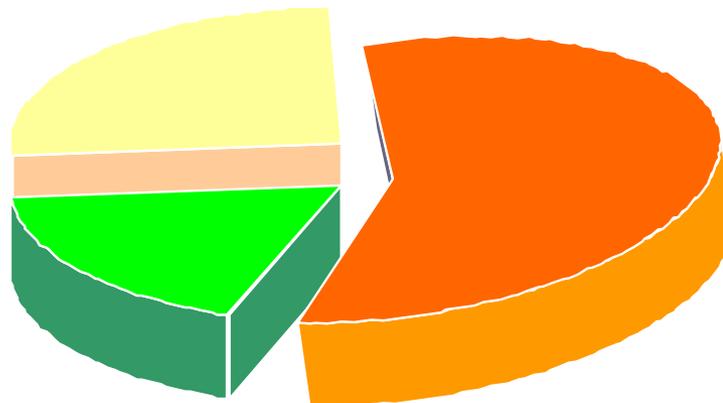
INESTABILIDAD EN LAS
CONCENTRACIONES DE NT
↓ **NOREPINEFRINA Y**
↓ **SEROTONINA**

ALTERACIONES
EN LA
TERMOREGULACION

↑ CALORES

SVM DURACIÓN EN TIEMPO

X más de 5 años
26%



1 a 5 años
56%

Sin síntomas ó $x < 1$ año
18%

15% continúan con síntomas más de 10 años

SVVM - ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS -

➤ **Terapia Hormonal: (THM)**

Tratamiento más eficaz: “Patrón oro”
Sopesar la relación: Riesgo/Beneficio.

➤ **Terapias No Hormonales:**

Moduladores de la Neurotransmisión:

Nuevos Antidepresivos (IRSS)

Anticonvulsivantes

Benzodiacepinas

Antihipertensivos

➤ **Terapias Complementarias y Alternativas:**

Fitoterapia: Isoflavonas de soja

Hierbas

➤ **Cambios en Estilo de Vida:**

Dieta equilibrada, ejercicio físico,
evitar exceso alcohol, tabaco, sal, etc..



TERAPIAS NO HORMONALES: MODULADORES DE LA NEUROTRASMISIÓN: NUEVOS ANTIDEPRESIVOS (IRSS)

Manejo de SVM con Antidepresivos Modernos.

- **IMS dice:** Los Inhibidores Selectivos de Recaptación de Serotonina (**IRSS**) y los Inhibidores Selectivos de Recaptación de Noradrenalina (**SNRI**) → son efectivos en la reducción de SVM, en estudios de corto plazo
- **Alivian la inestabilidad vasomotora, a través de mantener una relación serotonina-norepinefrina óptima en el centro termorregulador hipotalámico,** por lo que pueden ser una opción no hormonal para tratamiento de los SVM
- Varios **IRSS** e **IRSS-NA** han sido estudiados en ensayos aleatorios para el Tto de SVM con **resultados variados**
- Su seguridad a largo plazo necesita mayor evaluación

MODULADORES DE LA NEUROTRASMISIÓN: NUEVOS ANTIDEPRESIVOS

- Los **efectos beneficiosos** de los Antidepresivos en los SVM fueron 1º registrados en **sobrevivientes de Ca Mamario**
- Estas mujeres eran las que más necesitaban medios no estrogénicos para el control de sus SVM.

Stams V et al J. Clinical Oncol 2005, 23: 6919-6939.

MODULADORES DE LA NEUROTRASMISIÓN: NUEVOS ANTIDEPRESIVOS

- **Dosis usadas**: son efectivos **a dosis antidepressivas** ↓
- **Efectividad**: ↓ en 40-50% al cabo de 2-3 sem., y se **mantiene el efecto por lo menos, x 6 semanas**
- **Efectos Adversos**: náuseas, constipación, agitación, insomnio, ↓ de libido, letargia, etc. Para evitar estos efectos 2º es conveniente iniciar la Tpia a dosis bajas
Bezchlibnyk K, Butler KZ, Jeffries H. Clinical handbook of Psychotropic Drugs. 15 th Ed. Cambridge MA: Hogrefe and Huber, 2003: 2-42.
- **Sdme de Abstinencia**: ocurre cuando se suspenden bruscamente, en especial después de uso prolongado

MODULADORES DE LA NEUROTRANSMISIÓN: NUEVOS ANTIDEPRESIVOS

- Los **Inhibidores de la Recaptación de Serotonina** únicamente: **IRSS**:

Paroxetina

Fluoxetina

Sertralina

- Los **Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina**: **SNRI**:

Venlafaxina

Desvenlafaxina

MODULADORES DE LA NEUROTRASMISIÓN: NUEVOS ANTIDEPRESIVOS

El 1° antidepresivo probado fue un IRSS-NE, Clorhidrato de **Venlafaxina**, que en dosis de 75 mg/d, (con un rango entre 25-150 mg/d) fue efectivo

NUEVOS ANTIDEPRESIVOS - IRSS

➤ **Paroxetina** → 10 mg/día, durante 1 semana. Luego: 20 mg/día, durante 4 semanas.

↓ Sofocos → pobl. gral ↓ 40% - 60 %
Estudios en Pac. Ca mama ↓ 67 % y

mejoría en: depresión, sueño, ansiedad y C de V.

Ef. Adversos: mareos, náuseas, somnolencia, ↑ peso

Especial atención merecen los estudios con **Paroxetina y Fluoxetina**

(Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for tre. 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(21):2827-34.)

(Stearns V, Slack R, Greep N, et al. Paroxetine is an effective treatment for hot flashes: results from a prospective randomized clinical trial. J Clin Oncol 2005;23(28):6919-30).

Ambos interfieren con el citocromo P450 y, en consecuencia, pueden reducir y limitar el efecto del Tamoxifeno.

(Stearns V, Johnson MD, Rae JM, et al. Active tamoxifen metabolite plasma concentrations after coadministration of tamoxifen and the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine. J Natl Cancer Inst 2003;95(23):1758-64.

NUEVOS ANTIDEPRESIVOS - IRSS -

Recordar:

- **Venlafaxina y Paroxetina:** muestran resultados superiores a los hallados con Fluoxetina y Sertralina.!!!
- **Paroxetina, Fluoxetina, Sertralina:** interfieren con el citocromo P450 y, en consecuencia, pueden reducir y limitar el efecto del Tamoxifeno. !!!

MODULADORES DE LA NEUROTRASMISIÓN: NUEVOS ANTIDEPRESIVOS

Desvenlafaxina: 50 mg/d

- En la actualidad existe otra molécula en estudio para este síntoma: *Desvenlafaxina:.*
- Es una sal del metabolito ➤ de la Venlafaxina
Su **mecanismo de acción**, al igual que esta última, consisten en **inhibir competitivamente al transportador de serotonina y de norepinefrina**

DESVENLAFAXINA

- Su diferencia primordial con otros antidepresivos con igual mecanismo de acción (como la duloxetina y venlafaxina)
- es que la Desvenlafaxina **no se metaboliza por las vías enzimáticas CYP 2D6 del Citocromo P450,**
- Esto trae como consecuencia que haya menor y más bajo riesgo de interacciones medicamentosas

NUEVOS ANTIDEPRESIVOS - IRSS -

Escitalopran → 10-20 mg/d

↓ sofocos 47% vs 33% placebo

XXIV Reunión Anual de la Sociedad Norte Americana de Menopausia (NAMS), Dallas, Texas, USA. Del 9 al 12 de Octubre, 2013.

Ms FLASH 1: “Evaluar la Eficacia del Escitalopram en los SVM y en Otros Síntomas asociados a la Menopausia”.

➤ **Ensayo ramdomizado, doble ciego, controlado con placebo, de 8 semanas de duración. para evaluar efectividad de un IRRS, el Escitalopran en la reducción de la frecuencia y severidad de los SVM.**

MSFLASH 1: "EFICACIA DEL ESCITALOPRAM EN SVM Y OTROS SINTOMAS ASOCIADOS"- DISEÑO

- Ensayo doble ciego, randomizado, controlado con placebo.
- Evaluar Efectividad Escitalopram 10-20 mg /día, durante 8 semanas, para reducción de la frecuencia y severidad de SVM.
- Evaluación de SMV: por cartilla diaria
- Evaluación del Tto: a las 4 y 8 semanas
- Seguimiento: a las 3 semanas post-tratamiento.

MS FLASH 1 - CONCLUSIONES SVM

Escitalopran 10-20 mg/día:

- Reducción signif. de frecuencia, severidad y molestias de los SVM
- Más de la mitad de las mujeres → mejoría en Frecuencia → del 50%.

- Mejoría desde la 1^o semana
- Alta tasa de satisfacción (70%)
- Baja tasa de abandono por efectos adversos

TRATAMIENTOS NO HORMONALES FARMACOLÓGICOS

Anticonvulsivantes y SVM

➤ ***Bellergal***: belladona + fenobarbital +
ergotamina.

No recomendado por riesgos.

➤ ***Gabapentin***: **GABA** - Análogo
(Anticonvulsivante)

300 mg diarios → Efectividad → 50 - 75 %

EC: somnolencia, mareos, ataxia, fatiga, nistagmus,
edema periférico, náuseas.

TRATAMIENTOS NO HORMONALES FARMACOLÓGICOS

Antihipertensivos y SVM

- **Clonidina:** agonista α adrenérgico central, que reduce la descarga simpática del SNC. Algunos beneficios para sofocos, comparado con placebo

0.1 - 0.4 mg / d → Efectividad → 37 - 46 %

EC: sequedad bucal - constipación - dificultad sueño, vértigo

- **Propranolol:** 120 mg/d → Efectividad → 20-25 %

- **Metildopa:** 250 mg/d → Efectividad → **escasa**

EC: mareos - náuseas - fatiga

Sedantes

B-Alanina-Oxazepam: buena efectividad

- Aminoácido + **Benzodiazepina**=Oxazepam
- Es un depresor del SNC x acción sobre recept. GABA
- Efectos mod.
- **Dependencia psíquica. !!!**

TRATAMIENTOS NO HORMONALES FARMACOLÓGICOS

- ***Veraliprida***: antigonadotropo y antidopaminérgico
100 mg / d → *Efectividad* → **40 %**

EC: mastalgia, galactorrea, trastornos gastro-intestinales, astenia, disnea.

SVVM - ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS -

➤ **Terapia Hormonal: (THM)**

Tratamiento más eficaz: “Patrón oro”
Sopesar la relación: Riesgo/Beneficio.

➤ **Terapias No Hormonales:**

Moduladores de la neurotransmisión: Nuevos AD.
Anticonvulsivantes
Antihipertensivos
Benzodiacepinas

➤ **Terapias Complementarias y Alternativas**

Fitoterapia: Isoflavonas de Soja

Hierbas

➤ **Cambios en el estilo de vida:**

Dieta equilibrada, ejercicio físico,
evitar exceso alcohol, tabaco, sal, etc.



SVM Y FITOESTROGENOS

➤ **Fitoestrógenos:** comp. vegetales con acción biológica, estructura química y función = 17β Estradiol

Unen a RE: - **agonistas:** *hueso - CV*

- **antagonistas:** *endometrio-mama-(próstata)*

- **agonistas y antagonistas:** *SNC.*

Tratamiento SVM leves a moderados..

**Efectividad en SVM → leve 30 40 %
(Placebo 30% - TH 90%)**

3 Tipos:

(Paul R. Gordon et al. Menopause 2006; 13; 4: 565-575.)

➤ **Isoflavonas:** F.+ usados. Las princ: Genisteína, Daidzeína, Gliceteína. Presente en la soja: 150 mg/d.

➤ **Lignan**os (Enterodiol y Enterolactone) frutas, vegetales y cereales.

➤ **Cumestanos:** alfalfa.

SVM Y SUPLEMENTOS DIETÉTICOS * HERBALES

- **Black Cohosh** (*Actaea racemosa* syn. **Cimicifuga racemosa**)
hierba perenne nativa de los EE.UU. y Canadá. Sus raíces se han empleado para el tratamiento del dolor y la inflamación asociada con la endometriosis, el reumatismo, neuralgia y la dismenorrea⁴. Dosis 40 mg/d. ↓ SVM leves a mod. **Se une a Recpt.**
ST HipoT. Modulador Recet DA. NO actúa en Recep. Estrogénicos.



IMS: Estudios de alta calidad hasta el momento **no** apoyan la eficacia de terapias complementarias en la reducción de la severidad o frecuencia de sofocos o sudoraciones nocturnas

➤ **Aceite de Onagra** (*Oenothera biennis*)



- **Soja** (*Glycine max*)



- **Trébol rojo** (*Trifolium pratense*). Efecto E. x ↑ contenido en isoflavoboides. Reducción media global de 1.6 sofocos /d. en comparación con placebo.





TERAPIAS FRAMACOLÓGICAS NO HORMONALES

Síntomas Vasomotores

- ▶ Los IRSS / IRNA y la Gabapentina son efectivos en la reducción de SVM en estudios de corto plazo. Su seguridad a largo plazo necesita mayor evaluación.
- ▶ Estudios de alta calidad hasta el momento no apoyan la eficacia de terapias complementarias en la reducción de la severidad o frecuencia de sofocos o sudoraciones nocturnas.
- ▶ Los productos de soya o cimicífuga racemosa (black cohosh) no son superiores al placebo en el tratamiento de sofocos.

SVVM - ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS -

➤ **Terapia Hormonal: (THM)**

Tratamiento más eficaz: “Patrón oro”
Sopesar la relación: Riesgo/Beneficio.

➤ **Terapias No Hormonales:**

Moduladores de la neurotransmisión

Nuevos Antidepresivos

Anticonvulsiantes

Antihipertensivos

➤ **Terapias Complementarias y Alternativas:**

Fitoterapia: Isoflavonas de soja

Vitamina D

Hierbas

➤ **Cambios en el estilo de vida:**

Dieta equilibrada, ejercicio físico,
evitar exceso alcohol, tabaco, sal, etc.



SVM Y CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

- Actividad física, de tipo aeróbica
- Dieta equilibrada, adecuada cantidad de vitaminas, minerales y pocas grasas saturadas
- Mantener el peso ideal
- No tabaco
- No consumir excesivamente alcohol y cafeína
- Disminuir stress

(IMS Position Statement Feb. 2007)

(NAMS Position Statement 2004)

SVM - MS FLASH 2 -

*“Eficacia de 3 Intervenciones Conductuales ,
2 No Farmacológicas (Yoga y Ejercicio
Aeróbico) y un Suplemento con Omega3 para
la mejoría y molestias ocasionados por los
SVM.”*

SVM - MS FLASH 2 -

- Ensayo muticéntrico, randomizado para las intervenciones conductuales, y doble ciego para la rama de suplemento con omega3
- 3 semanas de screening de los SVM
- Calores fueron evaluados diariamente con la cartilla
- Duración 12 semanas, con evaluaciones a las 6 y 12 semanas

SVM - MS FLASH 2 -

CONCLUSIONES GRALES con 3 INTERVENCIONES: YOGA, EJERCICIO AEROBICO y SUPLEMENTO OMEGA3:

- **Yoga, Ejercicio y Omega3:** luego de 12 semanas → **NO hubo impacto favorable en la frecuencia y molestias ocasionadas por los SVM.**
- **En cambio, importante mejoría en sueño, humor e insomnio.**

SVM - ESTILO DE VIDA SALUDABLE -

Ejercicio

- ▶ El ejercicio regular reduce la mortalidad cardiovascular y total.
- ▶ Un mejor perfil metabólico, fuerza muscular, cognición y calidad de vida se observa en personas físicamente activas.
- ▶ Menos eventos cardíacos, ECV, fracturas.



*MUCHAS
GRACIAS*

Dra. Claudia Rey. Miembro CD de AAPEC. Miembro IMS.