

5° CURSO DE POSTGRADO DE FORMACIÓN EN CLIMATERIO

2019



MODULO TERAPÉUTICA

- **Escuela Argentina de Climaterio**
- *“Un manejo práctico e integral en la Medicina del Climaterio”*

**“ ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS
NO HORMONALES”**

Dra. Rita Caro

Dra. Rita Caro

Especialista en Ginecología.

Especialista Consultora en Climaterio.

***Directora del Curso Universitario Presencial de Posgrado
de la Asociación Argentina para el Estudio del Climaterio
AAPEC. 2014-2016***

***Vice Presidente de la Asociación Argentina para el
Estudio del Climaterio AAPEC. 2019-2020***

***Miembro de International Menopause Society. IMS.
Fellow American College of Obstetrics and Gynecology.
FACOG.***

Declaro no poseer conflictos de interés

DEFINIMOS MENOPAUSIA

- Última menstruación en la vida.
- Diagnóstico clínico retrospectivo
- Antes de los 40 años : prematura
- Natural o como resultado de cirugía o quimioterapia
- Evento natural e inevitable
- Promedio a los 51 años de edad en mujeres caucásicas blancas, existiendo variaciones étnicas y regionales.

R. J. Baber, N. Panay, A. Fenton y el grupo colaborativo IMS 2016

DEFINIMOS

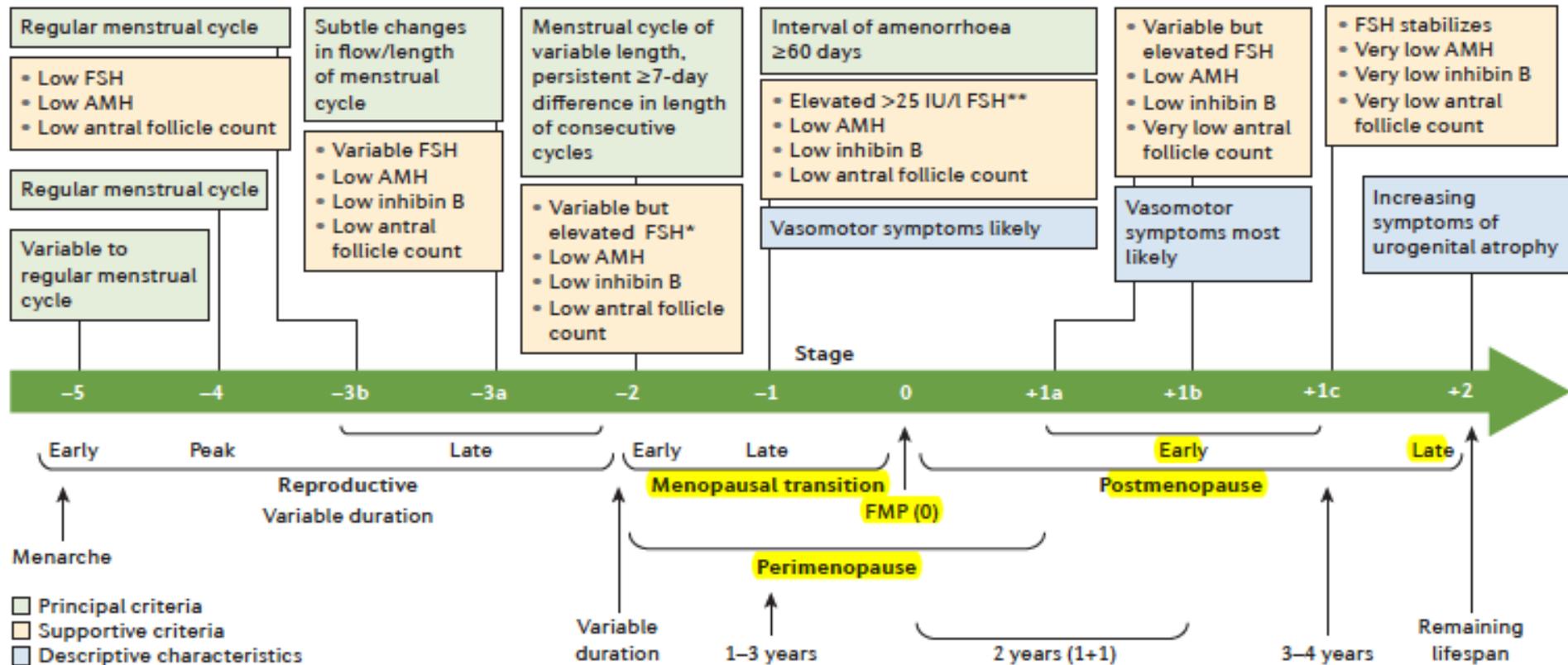
- **TRANSICIÓN MENOPÁUSICA**, comienza con los cambios hormonales, disminución de la fertilidad y finaliza con el cese de las menstruaciones



SÍNDROME CLIMATÉRICO

- Conjunto de signos y síntomas que se presentan en la TRANSICIÓN, MENOPAUSIA Y POSMENOPAUSIA
- Incluye: **SÍNTOMAS VASOMOTORES**, alteraciones del sueño, síntomas afectivos y atrofia urogenital.

THE STAGES OF REPRODUCTIVE AGING IN WOMEN



- Current data indicate STRAW + 10 criteria apply to most but not all women
- Criteria cannot be used in PCOS or POI, nor after endometrial ablation or hysterectomy

STRAW + 10. *Climacteric* 2012;15:105-14

SOFOCOS QUÉ SON ?



Brusca sensación de calor : cabeza, cuello y tórax

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

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



SOFOCOS

*Es el síntoma mas frecuente
Afecta al 75 % de las mujeres
Al final de la transición a
la menopausia(47 años)*



*Leves
Moderados
Intensos*

Duracion 6 a 10 años

SWAN → 7.4 años (Total) - 4.5 años (post FUM)

Melbourne Women's Midlife Health Project → 5.2 (Total)

Penn Ovarian Aging Study → 8.8 - 10.2 (Total) - 4.6 (post FUM)

JAMA Intern Med. 2015

SOFOCOS : ETIOPATOGENIA

FACTORES ENDOCRINOS : DISMINUCIÓN DE ACTIVIDAD OVARICA

FACTORES

PSICOLÓGICOS:

***TEMPERAMENTO, PERSONALIDAD.
DEPRESION ANSIEDAD, MAYOR
SENSIBILIDAD AL STRESS***

***FACTOR SOCIOCULTURAL : MEDIO
AMBIENTE, NIVEL EDUCACIONAL***



MANIFESTACION PERSONAL

SOFOCOS: FISIOPATOLOGÍA

**La sola disminución
de los Estrógenos
no explica los SVM.**



MENOPAUSE

- El hipotálamo es el centro de control (area preoptica)

La información térmica se integra en el SNC

SOFOCOS: FISIOPATOLOGÍA

- Es incierta y no se ha aclarado por completo.



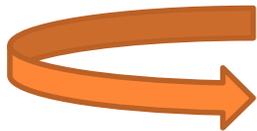
en los niveles de **E** : **alteraciones en el Sistema Neuroendocrino**

- Cambios en los niveles de

Serotonina y Norepinefrina



Disfunción termorreguladora en el hipotálamo :



Estrechamiento de la Zona termoreguladora



Temp. Corporal Central

TRATAMIENTO: CUÁNDO?

Cuando los síntomas, por su frecuencia y/o intensidad, **impactan en la calidad de vida de la mujer : realizar alguna intervención terapéutica.**

★ **Individualizar en cada caso la mejor opción terapéutica, teniendo en cuenta los antecedentes, interacciones medicamentosas, etc.**

NO OLVIDAR QUE EL OBJETIVO FINAL ES MEJORAR LA CALIDAD DE VIDA DE NUESTRAS PACIENTES !

CONDICIONES MÉDICAS O IATROGÉNICAS QUE SE PUEDEN CONFUNDIR CON SVM MENOPAUSIA

- Trastornos de ansiedad
- Trastornos autoinmunes
- Síndromes carcinoides
- Disfunción autonómica diabética o hipoglicemia
- Epilepsia
- Infección
- Insulinoma o tumores pancreáticos
- Leucemia o linfoma
- Trastornos de los mastocitos
- Hipertensión de nueva aparición
- Enfermedad tiroidea
- Tuberculosis
- Uso de inhibidores selectivos de recaptación o inhibidores de recaptación de serotonina norepinefrina.



Datos de la Sociedad Norteamericana de Menopausia. *Menopause practice: a clinician's guide. 5th ed.* Mayfield Heights (OH): North American Menopause Society; 2014.

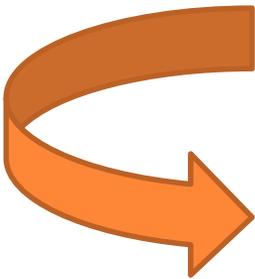
TRATAMIENTO : QUÉ USAMOS?

- La THM trat.. más efectivo para SVM y la atrofia urogenital

CLIMACTERIC 2016;19:109–50 Recomendaciones 2016 de la IMS sobre salud de la mujer de mediana edad

PERO FRENTE A.....

**Contraindicación,
Falta de respuesta a la TH
Negativa a su uso**



Necesidad de alternativa.

Estrategias NO Hormonales

CONTRAINDICACIONES TH

Absolutas

- SUA sin explicación
- Disfunción o enf. hepática
- Historia de TVP o embolia pulmonar
- Trastorno de coagulación conocido o trombofilia
- H A no tratada;
- Historia de CA E Dpte
- Hipersensibilidad a TH
- Historia de CHD, ACV

Relativas

- TG altos (superiores a 400 mg/dL, 4.5 mmol/L)
- Enferm. de la vesicula biliar (deben evitarse los E orales pero el E transdérmico puede ser una opción);
- Riesgo elevado de CA de mama (riesgo de cáncer a 5 años mayor de 5% por evaluación del NCI o IBIS)

NAMS. Menopause practice: a clinician's guide. 5th ed. Mayfield Heights (OH): North American Menopause Society; 2014.

TERAPÉUTICA ALTERNATIVAS NO HORMONALES

No Farmacológicos

- - Intervenciones sobre el estilo vida
- Fitoestrógenos
- - Cimicifuga
Racemosa
- - Otras Terapias Alternativas



Farmacológicos

- - β -alanina + Oxazepam
- - Clonidina
- - Paroxetina
- - Sertralina
- - Fluoxetina
- - Venlafaxina
- - Desvenlafaxina
- - Citalopram
- - Escitalopram
- - Pregabalina
- - Gabapentin

ALTERNATIVAS NO FARMACOLÓGICAS

CAMBIOS EN EL ESTILO DE VIDA

- Dieta Saludable

- Consumo habitual de frutas , verduras, legumbres, pescado
- - ↓ Consumo de sal y grasa total.
- - Alcohol limitado.

- -Ejercicio Regular (al menos 2 ½ horas de ejercicio de intensidad moderada por semana)

- -Evitar fumar

ALTERNATIVAS NO FARMACOLÓGICAS

ACUPUNTURA :
reciente metaanálisis
sugiere un pequeño
beneficio

HIPNOSIS produce
la reducción de SVM
y mejora la calidad
del sueño.

ALTERNATIVAS COMPLEMENTARIAS



NO hubo impacto favorable en la **frecuencia y molestias ocasionadas** por los **SVM**.

En cambio, **importante mejoría** en **sueño, humor e insomnio**

Ms flash 2

BLOQUEO DEL GANGLIO ESTRELLADO

Un ECA pequeño de 40 mujeres posmenopáusicas comparó los efectos
Bloqueo del ganglio estrellado VS inyección Placebo.



Tronco
Simpático
Paravertebral
Cervical

Ganglio Cervical Superior

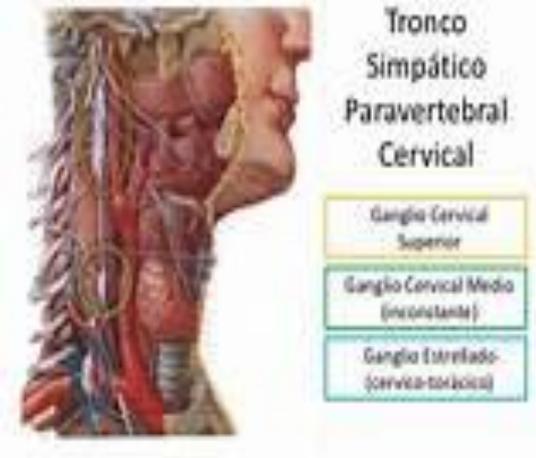
Ganglio Cervical Medio
(Inconstante)

Ganglio Estrellado
(cervico-torácico)

BLOQUEO DEL GANGLIO ESTRELLADO

La frecuencia de SVM moderados a severos, se redujo significativamente más con el tratamiento activo que con el simulado.

Sería apropiado un ECA más grande



Kaunitz y Manson Manejo de Síntomas de la Menopausia © 2015 The American College of Obstetricians and Gynecologists (Obstet Gynecol 2015;126:859-76)

FITOTERAPIA

Cimicifuga Racemosa

- Hierba perenne proveniente de la familia *Ranunculaceae*
 - Mecanismo de acción es poco claro
 - Agonista parcial de los receptores de Serotonina, receptores de opioides y dopaminérgicos
- 

Fitoestrogenos

- Compuestos no esteroideos derivados de las plantas
- Debil accion E
- Unión a RE alfa: Acción antiestrogénica
- Unión a RE beta Acción estrogénica

TERAPIAS COMPLEMENTARIAS, NO FARMACOLÓGICAS

Mensaje clave



- Las mujeres deben ser advertidas que las terapias complementarias tienen evidencia limitada respecto a su eficacia y seguridad, y no están controladas por los organismos públicos responsables.

TERAPIA NO HORMONAL

○ ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS



ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

Fármacos con acción
aliviadora sobre los SVM

Inhibidores selectivos de la recaptación
de serotonina (ISRSs)

Inhibidores de la recaptación de 5HT
serotonina-norepinefrina (IRSNs)

Algunas drogas antiepilépticas

Otras drogas con acción central.

ANTIHIPERTENSIVOS

CLONIDINA:

Agonista α_2 adrenérgico central

- Disminuye la secreción de NA en el espacio sináptico

En sofocos: 150 μg / d \rightarrow Efectividad \rightarrow 37 – 46 %

- **EC: sequedad bucal - constipación – dificultad sueño, vértigos**
- ● Es la única droga no hormonal aprobada para el control de los SVM en el Reino Unido

Propranolol: 120 mg/d \rightarrow Efectividad \rightarrow 20-25 %

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.

Sedantes

B-Alanina-Oxazepam: buena efectividad

- ❑ Aminoácido + **Benzodiazepina**=Oxazepam
- ❑ Es un depresor del SNC x acción sobre recept. GABA
- ❑ De elección en mujeres con **sofocos y trastornos del sueño.**
- ❑ **Dependencia psíquica. !!!**

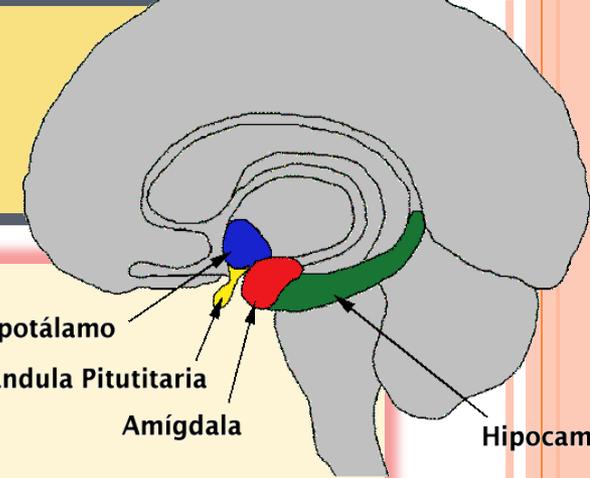
TRATAMIENTOS NO HORMONALES FARMACOLÓGICOS

➤ ***Veraliprida***: antigonadotropo y antidopaminérgico

100 mg / d → *Efectividad* → 40 %

**EC: Mastalgia, Galactorrea, Trast- Gastro-
Intestinales, Astenia, Disnea.**

MODULADORES DE LA NEUROTRANSMISIÓN



- GABAPENTIN

ANÁLOGO GABA

- FLUOXETINA

- CITALOPRAM

- ESCITALOPRAM

INHIBIDORES SELECTIVOS
RECAPTACIÓN SEROTONINA (IRSS)

- SERTRALINA

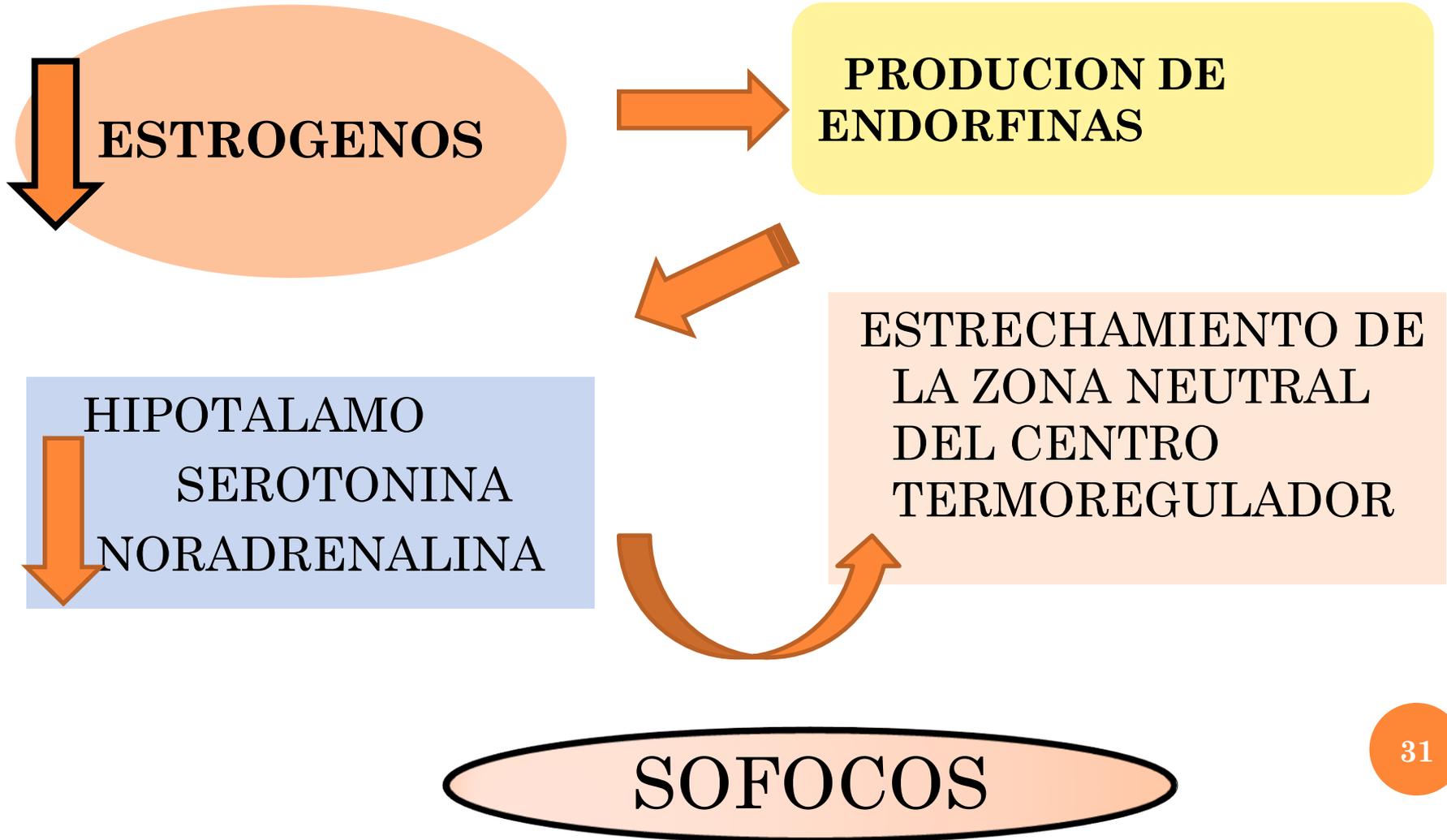
- PAROXETINA

- VENLAFAXINA

INHIBIDORES SELECTIVOS
RECAPTACIÓN DE SEROTONINA Y
NOREPINEFRINA (IRNS)

- DESVENLAFAXINA

SABEMOS QUE.....



MODULADORES DE LA NEUROTRANSMISIÓN: IRSS - SNRI

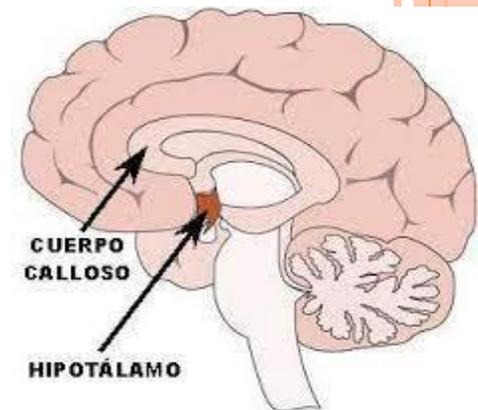
- **IMS** Son efectivos en la reducción de **SVM** en **estudios de corto plazo**.

- Los IRSS/ ISRN actúan

 - ↑ la concentración de estos neurotransmisores en la sinapsis

 - ↓ la actividad simpática

 - ↓ la temperatura corporal a través de la vasodilatación central.



MODULADORES DE LA NEUROTRASMISIÓN:

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

MODULADORES DE LA NEUROTRANSMISIÓN:

Desvenlafaxina

- En la actualidad existe otra molécula en estudio para este síntoma:

Desvenlafaxina: Es una sal del metabolito mayor de la venlafaxina

- y su mecanismo de acción, al igual que esta última, consisten en inhibir competitivamente al transportador de serotonina y de norepinefrina en humanos.

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

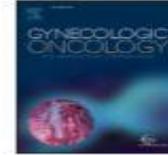
ANTIDEPRESIVOS – IRSS -

Escitalopran → 10 -20 mg/d

↓ sofocos 47% vs 33% placebo

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.*



Role of paroxetine in the management of hot flashes in gynecological cancer survivors: Results of the first randomized single-center controlled trial



Stella Capriglione *, Francesco Plotti, Roberto Montera, Daniela Luvero, Salvatore Lopez, Giuseppe Scaletta, Alessia Aloisi, Giovan Battista Serra, Roberto Angioli

Department of Obstetrics and Gynaecology, Campus Bio-Medico University of Rome, Italy

- **OBJETIVO:** EVALUAR LA EFICACIA DE LA ADMINISTRACIÓN DE PAROXETINA EN EL TRATAMIENTO DE SOFOCOS Y TRASTORNOS DEL SUEÑO EN MUJERES SOBREVIVIENTES DE CÁNCER GINECOLÓGICO

En los sobrevivientes de cáncer de mama
PAROXETINA se asoció con una reducción del
40% -67% en la frecuencia de sofocos.

Paroxetina vs Placebo

Semana 4 -31 -21.5

- IRSS 1ROS. ESTUDIOS.

Paroxetina → 10 mg/día, durante 1 semana.

Luego: 20 mg/día, durante 6 semanas.

- Estudio piloto (n = 30) en mujeres con antecedentes de cáncer de mama
- Edad media: 52
- Promedio de sofocos diarios: 8
- ***La frecuencia : se redujo en un 67% al final de las 6 semanas y el score de sofocos disminuyó en un 75%***

•
A pilot trial assessing the efficacy of paroxetine hydrochloride (Paxil®) in controlling hot flashes in breast cancer survivors

V. Stearns C. Isaacs J. Rowland J. Crawford M. J. Ellis R. Kramer W. Lawrence J.J. Hanfelt D.F. Hayes
Annals of Oncology, Volume 11, Issue 1, 1 January 2000, Pages 17–22,

FDA APPROVAL OF PAROXETINE FOR MENOPAUSAL HOT FLUSHES

Ronald J. Orleans, M.D., Li Li, Ph.D., Myong-Jin Kim, Pharm.D., Jia Guo, Ph.D., Mahboob Sobhan, Ph.D., Lisa Soule, M.D., and Hylton V. Joffe, M.D., M.M.Sc.

Low-dose paroxetine 7.5 mg for menopausal vasomotor symptoms: two randomized controlled trials

Simon, James A. MD, CCD, NCMP, IF, FACOG; Portman, David J. MD; Kaunitz, Andrew M. MD; Mekonnen, Hana MA; Kazempour, Kazem PhD; Bhaskar, Sailaja PhD; Lippman, Joel MD

Menopause: [October 2013 - Volume 20 - Issue 10 - p 1027–1035](#)

Original Study

**Único psicofármaco aprobado por
la FDA para tal fin**



PAROXETINA : ACCIÓN

- **Potencia la neurotransmisión serotoninérgica por su inhibición selectiva de la recaptación de 5HT →**
- **Aumentando su concentración a nivel hipotalámico.**
- **Se activa el receptor 5HT2c , que inhibe al receptor 5HT2a.**
- **La inhibición del receptor 5HT2a , lograría normalizar y regular la zona termorreguladora en el hipotálamo.**



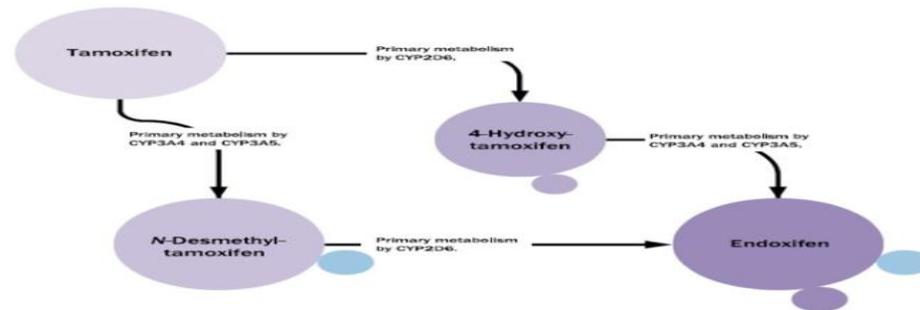
Paroxetina, Fluoxetina, Sertralina:

**interfieren con el citocromo P450
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



- Paroxetina es un fuerte inhibidor de la enzima CYP2D6 del citocromo P-450, que convierte el tamoxifeno en endoxifeno, metabolito activo del tamoxifeno



- **Paroxetina + Tamoxifeno** puede disminuir las concentraciones plasmáticas de endoxifeno en un 64% .

DOSIS RECOMENDADAS

IRSS

- Paroxetina 7,5 mg/día
- Citalopram 10 - 20 mg/día
- Escitalopram 10 - 20 mg/día

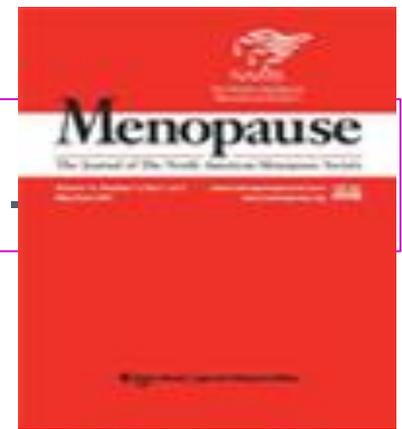
IRNS

- Desvenlafaxina 100 - 150 mg/día
- Venlafaxina 37,5 - 150 mg/día
- Gabapentin 900 - 2.400 mg/día
- Pregabalina 150 - 300 mg/día



CONCLUSIONES

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.



TERAPIAS NO HORMONALES



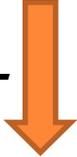
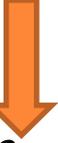
INTERNATIONAL MENOPAUSE SOCIETY

THE SOCIETY FOR THE STUDY OF ALL ASPECTS OF THE CLIMACTERIC IN MEN AND WOMEN

Síntomas Vasomotores

- ❑ 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.
- ❑ Los **IRSS, IRNA, y la gabapentina** son efectivos en la reducción de SVM .

EFICACIA DE LA PAROXETINA MESILATO: 7,5 MG POR LA NOCHE

- 1.-  *la frecuencia e intensidad de sofocos*
- 2.-  *los despertares nocturnos asociados a sofocos*
- 3.-  *las horas de sueño sin sofocos y sin aumento de sedación*



RECORDAR.....

- Considerar Tratamiento NO hormonal
Cuando los riesgos, superan los beneficios
Ante resistencia de la paciente a iniciar TH



- FDA sólo aprobó para tal efecto la Paroxetina Mesilato a baja dosis

MUCHAS GRACIAS !

DRA. RITA CARO



MODULADORES DE LA NEUROTRANSMISIÓN:

Desvenlafaxina

- En la actualidad existe otra molécula en estudio para este síntoma: l

Desvenlafaxina:. Es una sal del metabolito mayor de la venlafaxina

- y su mecanismo de acción, al igual que esta última, consisten en inhibir competitivamente al transportador de serotonina y de norepinefrina en humanos.

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 significativa 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**

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 conductales, 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**.