

Terapias Alternativas en Menopausia

Dr. Arturo Esquivel Grillo
Catedrático Universidad de Costa Rica

En Julio 2002 fue publicado el "Women Health Initiative" (WHI) después de 5.2 años de investigación sobre la terapia de reemplazo hormonal (TRH) porque consideraron que los riesgos eran mayores que los beneficios. El respectivo impacto negativo sobre la clase médica y el público fue masivo lo que ocasionó una caída de un 50% de la TRH en las naciones más desarrolladas.

Se recomendó entonces la utilización de la TRH solo para manejo sintomático en mínima dosis y por el menor tiempo. Por temor a los efectos secundarios de las hormonas surgieron las terapias alternativas que pueden resumirse en los siguientes tipos:

- I. Compuestos vegetales agrupados bajo el nombre de Fitoestrógenos
- II. Antidepresivos modernos utilizados en el manejo de los síntomas vasomotores

I. FITOESTROGENOS

Definición y Clasificación

Son compuestos vegetales que tienen actividad biológica parecida a los estrógenos y estructura química similar.

Hay tres principales variedades de Fitoestrógenos (1):

- Isoflavonas
- Cumestanos
- Lignanos

Isoflavonas

Son los fitoestrógenos más usados. Son fotoquímicos de variada estructura que se unen a receptores estrogénicos.

Los principales bioquímicos de las isoflavonas son los siguientes (2):

- Genisteína
- Daidzeína
- Gliceteína
- Biocanina A
- Formononetina

Soya. Es la isoflavona más usada, contenida en muchos alimentos vegetales. El principal producto es la proteína de soya que se extrae del frijol de soya. Se utiliza para disminuir los síntomas vasomotores. Tiene acción dudosa sobre lípidos sanguíneos y densidad ósea.

Isoflavonas y síntomas vasomotores. Efectividad. Son de leve a moderadamente efectivos en reducir los síntomas vasomotores (45% de reducción). El placebo en la mayoría de los estudios produce una reducción de los síntomas vasomotores de un 30%. Para efectos de comparación la terapia estrogénica produce una reducción de un 95% (4).

Isoflavonas de uso popular. Características. Son mezclas de diferentes fitoestrógenos. No suelen indicar la identidad química. Tampoco indican si hay otro tipo de sustancias que puedan interactuar con los componentes principales. No tienen estudios sobre toxicidad o efectos secundarios (5).

Efectos sistémicos. Disminuyen la tasa de pérdida ósea pero no se ha demostrado que sean capaces de reducir el riesgo de fracturas. Tienen efectos favorables sobre los marcadores de riesgo cardiovascular pero no reducen la incidencia de eventos cardiovasculares mayores (6).

Estado actual de las Isoflavonas. Tienen poca efectividad en el manejo de síntomas menopáusicos. Suelen desconocerse los constituyentes principales por lo que no indican sus cantidades ni las dosis respectivas.

El principal constituyente teórico es la **genisteína**, cuya dosis mínima efectiva es de 15mg c/d. Su eficacia es inferior a la de la terapia de reemplazo hormonal. La calidad y cantidad de controles oficiales y técnicos sobre estos preparados es muy dudosa si es que existe. Deberían someterse a normas estrictas sobre sus efectos en la salud para conocer su verdadera significación terapéutica (7).

Serán efectivas las isoflavonas para mejorar la lubricación vaginal en la menopausia?

No hay evidencia científica de que sean efectivas. La razón principal es que **las isoflavonas sólo se fijan a los receptores vaginales beta**. Las mujeres en la menopausia pierden este tipo de receptores vaginales y solo conservan los receptores alfa (8).

II Terapias Alternativas en Menopausia. Manejo de Síntomas Vasomotores con Antidepresivos Modernos

En 1990 aparecen las primeras anécdotas de que los síntomas vasomotores de la menopausia pueden ser tratados con modernos antidepresivos cuando la terapia estrogénica está contraindicada. En 1998 los primeros estudios piloto sobre el tema confirman estos hallazgos. Ya en el siglo XXI, la medicina basada en la evidencia mediante estudios aleatorios, respalda el control de los síntomas menopáusicos, vasomotores mediante el uso de antidepresivos (9).

Tipos de Antidepresivos Modernos

-El primer antidepresivo probado fue un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina: **clorhidrato de Venlafaxina (Efexor XR)** 75 mg c/d, con ámbito de 25 mg a 150 mg c/d. fue efectivo.

-También los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) únicamente, tienen efecto similar.

Ejemplos:

- Paroxetina (Paxil) 10 mg c/d por 1 semana. Luego 20 mg c/d por 4 semanas.

- Fluoxetina (Prozac) 20 mg c/d por 4 semanas

- Sertralina (Altruline) 50 mg c/d por 4 semanas (10)

Efectividad y Efectos Secundarios. Los síntomas vasomotores disminuyen en un 40-50% en 4 a 6 semanas.

A veces pueden presentarse efectos secundarios como: náuseas, constipación, agitación, insomnio, disminución de la libido, letargia, etc.

Para evitar estos efectos secundarios es conveniente iniciar la terapia a dosis bajas (11).

Síndrome de Abstinencia. Ocurre cuando estos medicamentos se suspenden bruscamente en especial después de uso prolongado. Entre los síntomas y signos que pueden presentarse están: mareo, náuseas, vómito, diarrea, cefalea y malestar. También pueden presentarse **síntomas neurológicos** como mialgias y parestesias; **síntomas psiquiátricos** como ansiedad e irritabilidad. El síndrome es evitable con solo efectuar la discontinuación global del medicamento (11).

Es el control de los síntomas vasomotores debido a la acción antidepresiva de estos medicamentos?

Así se creyó en un principio. Sin embargo, los estudios actuales lo contradicen por las siguientes razones:

-Las pacientes en estas pruebas clínicas han sido seleccionadas para excluir depresión clínica.

-Las dosis usadas son muy inferiores a las anti-depresivas.

-El efecto se obtiene mucho más rápido que en el tratamiento antidepresivo. Los signos vasomotores se controlan en 2-3 semanas, y se mantiene el efecto por lo menos por 6 semanas.

-Es cierto que la mayoría de las mujeres tratadas tienen un mejoramiento de su humor, pero esto también ocurrió en las que recibieron placebo (12).

¿Influye en el efecto de control vasomotor la historia personal de CA mamario?

-Los efectos beneficiosos de los antidepresivos en los síntomas vasomotores fueron primero registrados en sobrevivientes de CA mamario.

-Estas mujeres eran las que más necesitaban medios no estrogénicos para el control de sus síntomas vasomotores por el temor de que las hormonas acentuaran su CA mamario.

-Inicialmente se proponía que las terapias podían ser diferentes en grupos con y sin CA mamario.

-Actualmente se cree que no hay diferencia porque análisis de los grupos no muestran variaciones en el efecto vasomotor ni en su manejo (13).

Comparación de los efectos de control de los síntomas vasomotores por diferentes antidepresivos

La comparación se hace efectuando estudios independientes de estos medicamentos y sometidos a análisis cruzados.

La conclusión es que los efectos reportados en los estudios con venlafaxina (14) y paroxetina (15) muestran resultados superiores a los hallados con fluoxetina (16) y sertralina (17).

¿Tienen estos tratamientos resistencia cruzada?

-Hay pocos estudios al respecto. Un estudio piloto importante presenta, en pacientes que no tuvieron alivio con **venlafaxina**, un resultado exitoso con **citalopram** (amsiben) 20 mg c/d.

El citalopram HBR es también un inhibidor selectivo de serotonina, administrado oralmente, pero con una estructura química no relacionada a la de los otros inhibidores selectivos de serotonina (18).

¿Controlan los síntomas vasomotores todos los antidepresivos?

Para ser efectivos todos tienen que ser serotoninérgicos aunque pertenezcan a diferentes clases.

La **paroxetina**, **fluoxetina** y **sertralina** son todos inhibidores de la recaptación de serotonina únicamente.

La **venlafaxina** es también un inhibidor de la recaptación de serotonina pero además lo es de norepinefrina.

Pertenece, entonces a otro grupo farmacológico pero aún así es efectivo para síntomas vasomotores.

Sin embargo, no todos los modernos antidepresivos tienen esta acción. Así el **bupropion** es un inhibidor selectivo de la recaptura de norepinefrina y dopamina por lo que no es serotoninérgica, o sea, no inhibe la recaptura de serotonina. No tiene ninguna efectividad en el control de síntomas vasomotores (19).

Conclusiones

- Los fitoestrógenos son muy populares para el control de los síntomas vasomotores. Sin embargo, su efecto, cuando está presente es pequeño y no mucho mayor que el del placebo.
- Las alternativas farmacológicas más probadas para los estrógenos en el control de síntomas vasomotores y cuando hay contraindicación para el uso de los estrógenos son los modernos antidepresivos. Pero a lo máximo reducen bochornos en un 50% y su efecto es corto.
- Los mejores resultados fueron vistos en sobrevivientes de cáncer mamario. Mejoran el temperamento independientemente de su efecto sobre los síntomas vasomotores. Cuando se usan para el tratamiento climatérico no afectan la libido. Después de uso prolongado pueden producir síndrome de abstinencia, por lo cual no deben suspenderse bruscamente.

Bibliografía

1. Adlercrentz H et al. *Baillieres Clin. Endocrinol Metab* 1998; 12: 605-623
2. Martin PM et al. *Endocrinology* 1978; 103: 1860-1867
3. Potter SM et al *Am J Clin Nutr.* 1998 (suppl): 1375-1379
4. Paul R. Gordon et al. *Menopause* 2006; 13; 4: 565-575
5. Gugh-Berman. *Treatment of the Menopausal Women, Basic and Clinical Aspects*, 2a. Ed. PA Lippincott Williams and Wilkeinz; 1999: 453-459
6. IMS Recommendations for TRH. *Climacteric* 2008, II: 108-123
7. Birkhauser MH et al. *Climacteric* 2008; II; 2: 108-123
8. Chem ED, Oliver RH. *Fertil Esteril* 1999, 71: 1099-1102.
9. Loprinzi CH, Barton DE. Newer Antidepressants inhibit hot flashes. *Menopause* Vol 13 No. 4, 546-548
10. Loprinzi CH, Barton DE. Newer Antidepressants inhibit hot flashes. *Menopause* Vol. 13 No. 4 546-548
11. Bezchlibnyk K, Butler KZ, Jeffries H. *Clinical handbook of Psychotropic Drugs.* 15 th Ed. Cambridge MA: Hogrefe and Huber, 2003: 2-42
12. Loprinzi et al. *Lancet* 2000; 356:2059-2063
13. Stams V et al *J. Clinical Oncol* 2005, 23: 6919-6939
14. Loprinzi CI et al. *Lancet* 2000; 354:2059-2063
15. Steirus V. et al *Jama* 2003; 289:2828-2834
16. Loprinzi et al. *J. Clin Oncol* 2002; 20: 1578-1583
17. Gordon PR et al *Menopause* 2006; 13:568-575
18. Loprinzi CL et añ. *J Palliat Med* 2005; 8: 924-930
19. Pérez DG et al. *J Palliat Med* 2006; 9: 631-637