



Departamento de Farmacología y Terapéutica
HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

ISRS en la menopausia. Tratamiento de los sofocos

Dra. Stephanie Viroga

El 75% de las mujeres posmenopáusicas experimenta síntomas por el hipoestrogenismo, y el 40% consulta al médico por estos. Los sofocos determinan una importante morbilidad, si bien la mayoría se resuelve de forma espontánea en 1 año, un tercio permanecerá con estos síntomas por 5 años. Este síntoma es la causa más frecuente de indicación de terapia de reemplazo hormonal (TRH) (1). Luego del estudio WHI (2), si bien los resultados han sido revisados y es cuestionable la validez externa de sus resultados, continúan las controversias sobre el uso de la terapia de reemplazo hormonal. Es por esto que en los últimos años se han planteado distintas terapias alternativas para el manejo de estos síntomas, principalmente para aquellas pacientes que tienen contraindicación para la terapia hormonal como pueden ser las pacientes con cáncer de mama. Más allá de las contraindicaciones propias de este tratamiento hay pacientes que se niegan o prefieren no recibir terapia hormonal dada la información previamente difundida sobre sus riesgos.

La fisiopatología de los sofocos, se explica por una disipación de calor sistémica, que en el caso de la posmenopausia se debe a una zona de termorregulación hipotalámica más estrecha con disminución del umbral de sudoración (1).

Existe una amplia lista de medicamentos no hormonales utilizados para el tratamiento de los sofocos, entre ellos: la asociación de belladona, ergotamina y fenobarbital; clonidina, Fluoxetina, Gabapentina, mirtazapina, Paroxetina, trazadona y venlafaxina. El uso de estos medicamentos en esta indicación es un uso off label. Incluso las diferentes recomendaciones internacionales como la sociedad norteamericana de menopausia (3) y el colegio americano de endocrinología (4) consideran los fármacos antidepresivos como una alternativa al tratamiento hormonal.

Centraremos nuestra discusión en los ISRS y especialmente la Paroxetina, la cual en junio de 2013, fue aprobada para el tratamiento de los sofocos por la FDA, constituyendo así una indicación on label, siendo el primer fármaco no hormonal aprobado para esta indicación. (5)

No se conoce aún el mecanismo de acción de los ISRS en este síntoma. Es conocido que tanto la serotonina como la noradrenalina tienen un papel en la termorregulación hipotalámica y que los estrógenos actuarían como neuromoduladores de estos sistemas. La teoría es que frente al hipoestrogenismo característico de esta edad, se daría la desregulación del sistema y que por los tanto los fármacos ISRS o IRSN regularían este desbalance (1)

Dentro de la evidencia disponible sobre la eficacia de estos fármacos se encuentra, un ensayo clínico controlado (ECC) de Stearns y colaboradores (6) publicado en 2003, randomizó 160 pacientes posmenopáusicas a recibir 12,5 mg de Paroxetina de liberación controlada, 25 mgrs de Paroxetina de liberación controlada o placebo, y midió la frecuencia y severidad de los sofocos a las 6 semanas, evidenciando una reducción en estos parámetros de aproximadamente 60% versus 37% con placebo, cambios que fueron independientes de los cambios en el humor o en los síntomas de ansiedad. Este mismo autor en 2005 publica otro ECC (7) cruzado con 150 pacientes que randomizó a recibir Paroxetina de liberación estándar 10 mgrs y 20 mgrs versus placebo, también valoró la reducción en los sofocos y los analizó por protocolo, evidenciando una reducción de los sofocos estadísticamente significativa de 40,6% con paroxetina 10 mgrs versus 13,7% con placebo y de 51% con Paroxetina 20 mgrs versus 26% con placebo, reducción que no se asoció con las características de depresión o ansiedad de las pacientes.

En 2006 la revista JAMA publica un meta- análisis (8) de terapias no hormonales para el tratamiento de los sofocos, dentro de los cuales 6 ensayos eran con ISRS, siendo los dos ECC de Stearns los que valoraban Paroxetina y estos fueron los únicos que mostraron significancia estadística en la reducción de los sofocos.

La aprobación de Paroxetina para este uso, es de una dosis menor a la utilizadas en otras indicaciones, se aprobó para el tratamiento de los síntomas vasomotores moderados-severos asociados a la menopausia en una dosis de 7,5 mgrs /día. En la ficha técnica de aprobación se nombran 2 ECC fase III, randomizados doble ciego, los cuales ninguno de los dos se encuentran publicados, por lo que sólo se pudo analizar la tabla de datos de la ficha técnica publicada por la FDA. Evalúan 1174 mujeres posmenopáusicas, con sofocos moderados-severos, con un número mínimo de sofocos de 7-8/día o de más de 50% de la semana, y se midió la reducción de la frecuencia y severidad a las 4 y 12 semanas, en uno de los ensayos con un seguimiento a 24 semanas. Ambos estudios mostraron una reducción en la frecuencia e intensidad de los sofocos que si bien fue estadísticamente significativa, también se evidenció una amplia reducción en el grupo placebo. En el caso del seguimiento a 24 semanas, se valoró que pacientes presentaban una remisión de síntomas mayor al 50%, en el grupo de Paroxetina esta fue de 48 % versus 36% en el grupo placebo.

En este punto es necesario discutir las limitantes de la evidencia disponible. La variable para medir eficacia, es una variable difícil de medir por la subjetividad que conlleva, que ha sido medida en los distintos trabajos como frecuencia e intensidad por cuestionarios compuestos, de los cuales no se conocen la validez de todos. La tendencia actual en el manejo de estos síntomas en la posmenopausia es a medir eficacia a través de valorar los cambios en la calidad de vida. Debemos destacar también un importante factor de confusión como es la alta tasa de respuesta al placebo y lo heterogéneo de las poblaciones incluídas.

Una vez analizada la eficacia de este fármaco, siguiendo los pasos de selección de medicamentos debemos analizar los aspectos de la seguridad. Un riesgo ya conocido de los ISRS es el riesgo de fracturas. Un meta-análisis publicado en 2013(9), sobre el uso de antidepresivos y el riesgo de fractura que incluyó 1.200.000 de pacientes, demostró el aumento del riesgo de fractura con estos fármacos, con un riesgo relativo de 1,39; cuando analizó por grupo de antidepresivos, en el caso de los ISRS evidenció un aumento del riesgo con un riesgo relativo de 1,61. El mecanismo propuesto es el mayor riesgo de caída y la participación de la serotonina en el metabolismo óseo. Otro efecto adverso descrito

para los ISRS es la disfunción sexual. Se describen el descenso de la libido, disminución de la excitación, y retardo del orgasmo, si bien estos efectos son dosis dependientes, también se han descrito a dosis bajas. Estos efectos se han descrito con una frecuencia de entre 30-70% (10,11) Debemos destacar que este efecto es descrito en estudios donde la mayoría de los pacientes presentan depresión mayor, lo que se suma a lo difícil de valorar esta variable.

Otro aspecto de la seguridad y de importante relevancia es la interacción farmacocinética con tamoxifeno, se conoce la reducción en la eficacia de tamoxifeno si ambos medicamentos se toman al mismo tiempo ya que tanto fluoxetina y Paroxetina inhiben CYP2D6 (enzima necesaria para la activación del tamoxifeno)

En suma, la Paroxetina ha sido aprobada para su uso en el tratamiento de los sofocos, constituyendo una alternativa no hormonal al tratamiento de primera línea como es la TRH, pero debemos tener en cuenta las limitantes de la evidencia disponible así como las reacciones adversas descritas siendo la menopausia una población de riesgo para la mayoría de estas.

Bibliografía

1. Sassarini J. , Lumsden M. Hot flushes: are there effective alternatives to estrogen? *Menopause International* 2010; 16: 81–88
1. (Group of woman´s health initiative investigator. Risk and benefits of estrogen Plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results of the woman´s health initiative Randomized controlled trail. *JAMA* 2002; 288,3: 321-33
2. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of The North American Menopause Society. *Menopause.* 2004; 11, 1: 11-33
3. American association of clinical endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the diagnostic and treatment of menopause . *Endocr Pract* 2006; 12(3):315-37
4. FDA. www.fda.gov
5. Stearns V., Beebe K., Lyengar M., Dube E. Paroxetine Controlled release in the treatment of menopausal hot flashes. *JAMA* 2003, 289(21):2827-34
6. Stearns V, Slack R., Greep N., Tilman R., Osborne M., C Bunnell U. et al . Paroxetine Is an Effective Treatment for Hot Flashes: Results From a Prospective Randomized Clinical Trial. *J Clin Onco* 2005; 23:6919-30
7. Nelson H., Vesco K., Haney E., Fu R., Nedrow A., Miller J. et al . Nonhormonal Therapies for Menopausal Hot Flashes. *JAMA*, 2006; 295 (17): 2057-2071
8. Rabenda V., Nicolet D., Beaudart C., Bruyère O., Reginster J. Relationship between use of antidepressants and risk of fractures: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2013; 24:121–137
9. Montgomery S , Baldwin D., Riley A. Research report Antidepressant medications: a review of the evidence for drug-induced sexual dysfunction. *Journal of Affective Disorders* 69 (2002) 119–140
10. Schweitzer I, Maguire K., Chee Ng. Sexual side-effects of contemporary antidepressants: review *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2009; 43:795-808