



Tratamiento no-hormonal de los síntomas vasomotores durante la menopausia: papel de la desvenlafaxina

Mariella Lilue,* Santiago Palacios*

Nivel de evidencia: III

RESUMEN

Objetivo: revisar los datos publicados con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina, especialmente la desvenlafaxina, en relación con los síntomas vasomotores.

Método: revisión basada en los datos publicados en Medline (1990-2009) acerca de estudios con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina, especialmente la desvenlafaxina, y síntomas vasomotores.

Resultados: existen cada vez más evidencias que muestran que la norepinefrina y la serotonina están relacionadas con la comunicación y modulación de la homeostasis de la temperatura del hipotálamo. Diferentes estudios demuestran la eficacia moderada de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina e inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina sobre los síntomas vasomotores. Hace poco se desarrolló un programa de ensayos clínicos con desvenlafaxina, una sal del metabolito mayor de la venlafaxina, para conocer su repercusión en los síntomas vasomotores. Hasta el momento existen tres ensayos clínicos con asignación al azar, doble ciego publicados, que muestran una eficacia significativamente mayor de la desvenlafaxina que el placebo en disminución de los síntomas vasomotores. También se encontró aumento de los síntomas con la desvenlafaxina (efectos secundarios menores), sobre todo náuseas al inicio del tratamiento.

Conclusiones: la desvenlafaxina es una alternativa no hormonal que ha demostrado ser eficaz en el control de los síntomas vasomotores. Existe aumento de los efectos secundarios menores, sobre todo náuseas al inicio del tratamiento. Otros grupos de pacientes con síntomas vasomotores también puede beneficiarse con el tratamiento con desvenlafaxina, como las mujeres con cánceres hormonodependientes, las que no desean hormonas o sólo buscan el alivio de los síntomas vasomotores.

Palabras clave: síntomas vasomotores, tratamiento no hormonal, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina, desvenlafaxina.

ABSTRACT

Objective: To review the published data that include Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin-Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs), especially desvenlafaxine, on vasomotor symptoms (VMS).

Methods: This review is based on published data in Medline (1990-2009) for studies on SSRI and SNRIs, especially desvenlafaxine, and VMS.

Results: There is increasing evidence that both norepinephrine and serotonin are associated with the communication and modulation of the temperature homeostasis maintained by the hypothalamus. Different studies demonstrated the modest efficacy of SSRIs and SNRIs on VMS. Recently, a program of clinical trials with desvenlafaxine (a salt from the major metabolite of venlafaxine) has been developed for VMS. Currently, there are three randomized, double-blind clinical trials published, showing a significantly higher efficacy of desvenlafaxine versus placebo on VMS. There were also increased minor side effects with desvenlafaxine, especially nausea, at the beginning of the treatment.

Conclusions: A non-hormonal alternative –desvenlafaxine– has proven efficacy for VMS. There was also an increase in minor side effects, especially nausea, at the beginning of the treatment. There are clear subgroups of patients with VMS eligible, such as women with hormone-dependent cancers, women who do not want to be treated with hormone therapy or just want to get relief of their vasomotor symptoms.

Key words: vasomotor symptoms, non-hormonal treatment, SSRIs, SNRIs, desvenlafaxine.

RÉSUMÉ

Objectif: Examiner les données publiées avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine inhibiteurs sélectifs du recapture de la sérotonine et la noradrénaline desvenlafaxine en particulier en ce qui concerne les symptômes vasomoteurs.

Méthode: Une analyse basée sur les données publiées dans Medline (1990-2009) sur des études avec les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine et la norépinéphrine, en particulier desvenlafaxine, et les symptômes vasomoteurs.

Résultat: il n'y a plus de preuves montrant que la noradrénaline et la sérotonine sont associés à la communication et la modulation de l'homéostasie de température dans l'hypothalamus. Différentes études montrent une efficacité modeste des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine inhibiteurs sélectifs du recapture de la sérotonine et la noradrénaline sur les symptômes vasomoteurs. Desvenlafaxine

récemment développé un programme d'essais cliniques, un sel du principal métabolite de la venlafaxine, de connaître leur impact sur les symptômes vasomoteurs. Jusqu'à présent, il ya trois essais randomisés, en double aveugle publiée, montrant une efficacité significativement plus élevé de desvenlafaxine que le placebo dans la réduction des symptômes vasomoteurs. Nous avons également constaté une augmentation des symptômes avec desvenlafaxine (effets secondaires mineurs), les nausées en particulier à l'inclusion.

Conclusions: desvenlafaxine est un non-replacement hormonal qui s'est avéré efficace pour contrôler les symptômes vasomoteurs. De plus en plus des effets secondaires mineurs, les nausées en particulier à l'inclusion. D'autres groupes de patients avec des symptômes vasomoteurs peuvent également bénéficier d'un traitement desvenlafaxine, comme les femmes avec des hormones cancers dépendants, d'hormones ou ceux qui ne souhaitent pas de réclamer seulement le soulagement des symptômes vasomoteurs.

Mots-clés: les symptômes vasomoteurs, non-inhibiteurs de traitement hormonal, les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, sélectifs du recaptage de la sérotonine et la noradrénaline desvenlafaxine.

RESUMO

Objetivo: revisão dos dados publicados, com inibidores seletivos da recaptação da serotonina inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina desvenlafaxine especialmente em relação aos sintomas vasomotores.

Método: Uma revisão com base em dados publicados no Medline (1990-2009) em estudos com inibidores seletivos da recaptação da serotonina inibidores seletivos da recaptação da serotonina e noradrenalina, principalmente desvenlafaxine, e os sintomas vasomotores.

Resultado: há cada vez mais evidências mostrando que a noradrenalina e serotonina estão associados à comunicação e modulação da homeostase da temperatura no hipotálamo. Diferentes estudos mostram eficácia modesta de inibidores inibidores seletivos da recaptação da serotonina seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina sobre os sintomas vasomotores. Desvenlafaxine desenvolveu recentemente um programa de ensaios clínicos, um sal do principal metabólito de venlafaxina, para saber o seu impacto sobre os sintomas vasomotores. Até agora, existem três estudos randomizados, duplo-cego publicou, mostrando uma eficácia significativamente maior de desvenlafaxine do que o placebo na redução dos sintomas vasomotores. Encontramos também aumentou com desvenlafaxine sintomas (menores efeitos colaterais), especialmente náuseas no início do estudo.

Conclusões: desvenlafaxine é uma não-alternativa hormonais que provou ser eficaz no controle dos sintomas vasomotores. Há cada vez menores efeitos colaterais, principalmente náuseas no início do estudo. Outros grupos de pacientes com sintomas vasomotores também podem se beneficiar do tratamento com desvenlafaxine, como as mulheres com hormônios cancros dependentes, hormônios ou aqueles que não desejam se destinam apenas ao alívio dos sintomas vasomotores. Desvenlafaxine

Palavras-chave: sintomas vasomotores, não inibidores tratamento hormonal, inibidores seletivos da recaptação da serotonina, seletivos da recaptação da serotonina e da noradrenalina.

Durante la transición menopáusica, los síntomas vasomotores son la mayor queja de las mujeres. La incidencia se encuentra en 35-50% de las mujeres en la perimenopausia y alcanza, incluso, 80% en la posmenopausia.¹ La mayoría los sufren durante los primeros cinco años; sin embargo, hasta 15% pueden pasar 15 años o más con este síntoma.² También ocurren en 70-80% de las mujeres que reciben tratamiento antiestrogénico para cáncer de mama.³

Estos síntomas se asocian con problemas del sueño, fatiga, irritabilidad y pérdida de concentración y, por ende, repercuten en la calidad de vida de las mujeres;

de ahí la búsqueda constante de tratamientos para estas molestias, que representan el primer motivo de consulta de las mujeres en esta etapa de la vida.⁴

Hasta ahora, la terapia hormonal ha sido el tratamiento más efectivo y el único aceptado y aprobado para el control de los síntomas vasomotores, y por ello son la primera línea terapéutica para este síntoma. Sin embargo, con las primeras publicaciones e interpretaciones del estudio WHI⁵ y la reacción negativa que esto trajo consigo, muchos médicos y mujeres reconsideraron la terapia hormonal. A pesar de que en los últimos años se ha visto la ventana de oportunidad en cuanto al riesgo cardiovascular que representa su administración en mujeres menores de 60 años⁶ y que al utilizar dosis bajas disminuyen sus efectos adversos,^{7,8} aún muchas mujeres piensan que los riesgos son inaceptables y solicitan tratamientos no hormonales para controlar los síntomas vasomotores.

Esta es la razón por la que se buscan y estudian exhaustivamente nuevos productos terapéuticos con menores efectos secundarios que la terapia hormonal tradicional. Muchos han sido los tratamientos probados, entre los que existen: antihipertensivos (clonidina), anticonvulsivantes (gabapentina), antidepresivos (fluoxetina, paroxetina,

* Instituto Palacios de Salud y Medicina de la Mujer, Madrid, España

Correspondencia: Dra. Mariella Lilue. Calle Antonio Acuña número 9, Madrid 28009, España. E-mail: ipalacios@institutopalacios.com

Recibido: abril, 2009. Aceptado: agosto, 2009

Este artículo debe citarse como: Lilue M, Palacios S. Tratamiento no-hormonal de los síntomas vasomotores durante la menopausia: papel de la desvenlafaxina. Ginecol Obstet Mex 2009;77(10):475-81

La versión completa de este artículo también está disponible en: www.nietoeditores.com.mx

venlafaxina), productos fitoterápicos (*cohosh negro*, dong quai, ginseng, isoflavonas de soja entre otras).⁹ Sin embargo, no se conoce con exactitud su mecanismo de acción, y los estudios que se han realizado tienen, casi todos, resultados poco consistentes. En esta revisión se analizan: el estado actual del conocimiento acerca de la fisiopatología de los síntomas vasomotores, los resultados publicados en Medline desde 1990 hasta junio del 2009 en relación con la eficacia y seguridad de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina, principalmente el programa diseñado con la desvenlafaxina, un inhibidor selectivo de la recaptura de serotonina y norepinefrina para control de los síntomas vasomotores.

Fisiopatología de los síntomas vasomotores

La Sociedad Norteamericana de Menopausia (NAMS) define a los síntomas vasomotores como un término global que incluye a los bochornos y a la sudoración nocturna. Aparecen en episodios transitorios y recurrentes de calor, acompañados de rubor en la cabeza, el cuello y la parte superior del tórax, de forma ascendente, transpiración, vasodilatación y, a veces, sensación de náuseas y ansiedad, seguidos por escalofríos.⁹ Los bochornos que ocurren con transpiración durante el sueño se denominan sudoración nocturna.

Durante el bochorno hay una vasodilatación periférica, demostrada por el incremento de la temperatura de la piel y de la circulación en todas las áreas del cuerpo, como los dedos, la cabeza, los brazos, el tórax, el abdomen y el muslo, entre otros.¹⁰ La termorregulación es una red integrada de respuestas neuroendocrinas, autonómicas y somatosensoriales, cuyo papel es mantener la temperatura corporal regulada y constante, independientemente de la temperatura externa. Esto se logra a través de señales directas o indirectas recibidas por el hipotálamo, que es donde se encuentra el centro termorregulador, específicamente en el área preóptica. La temperatura corporal está regulada entre un umbral superior para la sudoración y uno inferior para los escalofríos. Entre estos puntos de referencia hay una zona neutral en donde la respuesta a los cambios de temperatura está regulada. Los ajustes termorregulatorios de esta zona neutral se ven afectados por el flujo sanguíneo periférico. Según esta teoría, la sudoración y vasodilatación periférica que ocurren durante los síntomas vasomotores se dispararán si la temperatura corporal se eleva, de modo que cruza el umbral superior de

temperatura. De hecho, se ha encontrado que los bochornos están precedidos de pequeñas, pero estadísticamente significativas, elevaciones de temperatura y que, además, las mujeres sintomáticas tendrán unos umbrales de la zona termoneutral reducidos, de forma que con facilidad se cruzan. Al cruzarse el superior ocurren la sudoración y al cruzarse el inferior los escalofríos.^{10,11} Entonces, el factor crítico en la causa de los bochornos es el estrechamiento de la zona termoneutral hipotalámica.

Si bien los síntomas vasomotores se manifiestan con el descenso de la concentración estrógenos en la menopausia, esto no es suficiente para explicar su fisiopatología.¹⁰ Está demostrada la participación de neurotransmisores, como la serotonina y la norepinefrina, en la función termorreguladora normal y su disfunción podría causar el síntoma vasomotor.¹⁰ La activación del sistema adrenérgico, que actúa a través de receptores alfa adrenérgicos a nivel central, contribuye al inicio del bochorno, quizás por estrechamiento de la zona termoneutral a nivel central.¹⁰ Además, las concentraciones de la serotonina se alteran a nivel central y aumentan la sensibilidad del receptor 5HT₂ alfa hipotalámico. Hay pocas dudas acerca del papel que juegan los estrógenos al estabilizar este centro y modular estos neurotransmisores en el cerebro. La disminución de estrógenos reduce las concentraciones de norepinefrina¹² y serotonina;¹³ además, cuando se administran estrógenos a animales ooforectomizados, el hipotálamo aumenta la liberación de norepinefrina.¹⁴ Todos estos datos soportan la base de que la norepinefrina y la serotonina se relacionan con la comunicación y modulación de la homeostasis de la temperatura en el hipotálamo.

Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina como tratamiento de los síntomas vasomotores

Se ha estudiado y formulado la hipótesis de que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, como la fluoxetina y paroxetina, entre otros, y los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina, como la venlafaxina, alivian la inestabilidad vasomotora, a través de mantener una relación serotonina-norepinefrina óptima en el centro termorregulador hipotalámico, y se piensa que también tienen actividad periférica, por lo que pueden ser una opción no hormonal para tratamiento de los síntomas vasomotores. (Cuadro 1)^{15,19}

Cuadro 1. Estudios doble-ciego, con asignación al azar, controlados con placebo, con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina¹⁵⁻¹⁹

	Pacientes	ISRS vs placebo (% reducción de los bochornos)
(15) Venlafaxina (75 mg/día)	Cáncer de mama	62 vs 37
(16) Venlafaxina (75 mg/día)	Población general	51 vs 15
(17) Fluoxentina (20 mg/día)	Cáncer de mama	50 vs 32
(18) Paroxetina (12.5 mg/día)	Población general	62 vs 38
(15) Paroxetina (10 mg/día)	Población general y cáncer de mama	40.6 vs 13.7

Los estudios iniciales con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina, para evaluar los síntomas vasomotores, reportaron 50-67% de disminución de los bochornos en mujeres con antecedentes de cáncer de mama.¹⁵

El estudio de Loprinzi¹⁵ evaluó la efectividad de la venlafaxina en la reducción de los síntomas vasomotores en mujeres (N=228) con antecedentes de cáncer de mama. Disminuyeron, al menos, 63% con dosis moderadas y 55% con dosis altas (150 mg) y todos los grupos de venlafaxina experimentaron disminución estadísticamente significativa de los bochornos en comparación con placebo. Este estudio se continuó con 157 pacientes, en quienes se mantuvo o modificaron las dosis de venlafaxina según los efectos adversos. Los bochornos disminuyeron 60% en comparación con la medición basal.¹⁵ Posteriormente se realizaron estudios con pacientes sin cáncer de mama. Así, en otro estudio en el que participaron 80 mujeres posmenopáusicas sanas recibieron venlafaxina o placebo durante 12 semanas, y las participantes refirieron descensos en los bochornos de 51 y 15%, respectivamente.¹⁶

Las críticas a estos estudios son: que la población de estudio fue pequeña, y que no se distinguió entre pacientes sanas menopáusicas y las que padecían cáncer de mama. Especial atención merecen los estudios con paroxetina y fluoxetina;^{17,18,19} ambos interfieren con el citocromo P450 y, en consecuencia, pueden reducir y limitar el efecto del tamoxifeno.^{20,21}

Desvenlafaxina

La molécula

En la actualidad existe otra molécula en estudio para este síntoma: la 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, y ha demostrado poca afinidad por el receptor de dopamina. Además, no ha demostrado interacciones significativas con otros 96 receptores, transportadores, enzimas y canales.²² En ratas masculinas Sprague-Dawley ha demostrado que penetra rápidamente en la barrera hematoencefálica y aumenta selectivamente las concentraciones de serotonina y norepinefrina en el área preóptica del hipotálamo, la región del cerebro relacionada con la termorregulación.²² Al penetrar rápidamente en el cerebro ejerce una acción directa sobre las neuronas del sistema nervioso central. En el trabajo de Deucher y su grupo,²³ se estudió esta molécula en ratas ooforectomizadas para mimetizar la suspensión de la función ovárica en mujeres, y se estudiaron las concentración de desvenlafaxina en el cerebro y plasma, y se demostró que tienen buenas propiedades farmacocinéticas en el plasma, el cerebro y el hipotálamo con una rápida penetración en el cerebro. También se demostró que la desvenlafaxina aumentó las concentraciones de serotonina y norepinefrina en el área preóptica hipotalámica, sin afectar las de dopamina.²³

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, teniendo entonces una mínima inhibición de las mismas. Esto trae como consecuencia que haya menor y más bajo riesgo de interacciones medicamentosas y hace que tenga perfiles farmacocinéticos más consistentes entre un individuo y otro, lo cual es una ventaja en relación con los otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina.²² Esta molécula, recientemente aprobada por la FDA para tratamiento de la depresión mayor, y de la que se han realizado estudios para comprobar su eficacia en el tratamiento de los síntomas vasomotores asociados con la menopausia, motivó el registro en esta indicación inicialmente en México (enero 2009) seguido por el de otros países.²⁴

Indicación en casos de depresión

Para el tratamiento de la depresión mayor se han realizado múltiples estudios clínicos con más de 3,000 pacientes.²⁵⁻²⁹ La dosis mínima eficaz demostrada es de 50 mg diarios, con posibilidad de incrementarse a 200 mg diarios.^{25,26} Con la dosis recomendada de 50 mg se han obtenido criterios de respuesta en 52% en relación con la basal, lo que demuestra su eficacia a partir de la tercera semana.^{25,26}

Con la dosis de 50 mg se ha encontrado un pequeño aumento de la presión arterial sistólica (1-2 mmHg). Las reacciones adversas más comunes han sido náuseas (22%) y boca seca (11%) que, sin embargo, fueron leves, y la tasa de abandono por efectos adversos fue similar al placebo (4.1 vs 3.8%).²⁵⁻²⁹

Indicación en pacientes con síntomas vasomotores

Entre los estudios realizados en mujeres con indicación para tratamientos de los síntomas vasomotores, el de Leon Speroff y col.,³⁰ un trabajo multicéntrico, con asignación al azar, doble ciego, comparado con placebo, cuyo objetivo primordial fue disminuir la cantidad de síntomas vasomotores diarios y su gravedad. Para ello, reclutaron 707 mujeres sanas, posmenopáusicas, con 50 o más bochornos moderados a graves cada semana. Las participantes, asignadas al azar, recibieron desvenlafaxina a dosis de 50, 100, 150, 200 mg, o placebo durante 52 semanas, todos los días. La evaluación de la eficacia se hizo a las semanas 4 y 12 del estudio, y se obtuvo que hubo disminución estadísticamente significativa en el grupo tratado con 100 mg de desvenlafaxina comparado con placebo y con menos efectos adversos en comparación con los grupos de 150 y 200 mg, que registraron las más altas tasas de abandono. Esta tasa se encontró significativamente mayor en los grupos de tratamiento comparada con placebo en la primera semana de tratamiento. Los efectos secundarios y causantes del abandono encontrados con más frecuencia fueron: náuseas, mareos, cefalea, astenia, estreñimiento, boca seca, insomnio y somnolencia. La incidencia de náuseas como efecto secundario fue dosis dependiente. También se ha estudiado la posibilidad de eventos cardiovasculares; se encontraron seis eventos cardiovasculares en cinco pacientes, tres infartos de miocardio y tres oclusiones coronarias, que se consideraron eventos raros y difíciles de poder precisar si existe una relación causal o no con el producto. Este estudio concluyó que la desvenlafaxina a dosis de 100 mg al día es eficaz en el tratamiento de los síntomas vasomotores, alcanzando su eficacia a la semana del tratamiento. Además de reducir la

cantidad de síntomas vasomotores, disminuyó el insomnio por esta causa. En un año de estudio, demostró ser bien tolerada y sus efectos secundarios fueron similares a los de otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y norepinefrina (cuadros 2 y 3).

Un estudio más reciente efectuado con esta molécula es el de David Archer y colaboradores,³¹ multicéntrico, con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, con 567 mujeres posmenopáusicas, con cinco o más bochornos por semana, asignadas al azar a grupos con desvenlafaxina a dosis de 100 o 150 mg o placebo, durante 26 semanas, se encontró disminución estadísticamente significativa en la cantidad de bochornos a partir de la semana 1 a las semanas 4 y 12 de tratamiento en los grupos de tratamiento, esa mejoría se mantuvo hasta la semana 26 del estudio para el grupo de 150 mg de desvenlafaxina. Sin embargo, hubo un porcentaje estadísticamente significativo de pacientes en el grupo de tratamiento que abandonaron el mismo debido a los efectos adversos durante la primera semana en comparación con el placebo. Los efectos secundarios encontrados con más frecuencia fueron: náuseas, insomnio, boca seca y astenia. Concluyó que, definitivamente, la desvenlafaxina es un tratamiento efectivo para disminuir o aliviar los síntomas vasomotores, y que es adecuada a dosis de 100 y 150 mg, en comparación con placebo (cuadros 2 y 3). Los efectos secundarios se atribuyen, quizás, a que se administra la dosis eficaz o de mantenimiento desde el inicio del tratamiento, en vez de ir con dosis ascendentes; se cree que esta acción podría disminuir los efectos adversos.

En vista de lo anterior, Archer y colaboradores³² realizaron un estudio con asignación al azar, doble ciego, controlado con placebo, con duración de 12 semanas, en el que los grupos de tratamiento recibieron dosis ascendentes de desvenlafaxina, empezando con 50 mg al día hasta alcanzar la dosis de mantenimiento según el grupo al que habían sido asignados de 100 o 150 mg, respectivamente y, más tarde, al concluir las 12 semanas del estudio, se les disminuyó la dosis de tratamiento paulatinamente. Este estudio concluyó que la desvenlafaxina es un tratamiento no hormonal seguro y efectivo para tratar los síntomas vasomotores de moderados a agudos en mujeres posmenopáusicas. La dosis efectiva es de 100 mg al día. Además, se encontró que el hecho de tomar la medicación en dosis ascendentes hasta alcanzar la dosis de mantenimiento hizo que hubiera menos efectos adversos en comparación con los estudios que empezaron directamente con esta dosis,

Cuadro 2. Eficacia de la desvenlafaxina (DVS) en los síntomas vasomotores

	<i>L. Speroff 2008*</i> ⁽³⁰⁾	<i>D. Archer 2009</i> ⁽³¹⁾	<i>D. Archer 2009⁽³²⁾</i> <i>Dosis ascendente</i>
Variables de bochornos	DVS 100mg Promedio (DE)/ P	DVS 100mg Promedio (DE)/ P	DVS 100mg Promedio (DE)/ P
Cantidad de bochornos moderados a graves	-7,23 (0,38) .005	-6,3 (0,34) .002	-7,1 (0,34) .005
Cantidad de bochornos leves, moderados, graves	-7,44 (0,39) .016	-7,3 (0,46) .003	-7,7 (0,39) .003
Puntaje diario de gravedad	-0,80 (0,06) .002	-0,54 (0,07) .002	-0,65 (0,07) <.001
Tiempo promedio de comienzo de eficacia (días)	4-9	7,0 (5-9) <.001	5-9
Número de despertares nocturnos por bochornos	-2,77 (0,14) .013	-2,0 (0,15) .026	-2,0 (0,15) .003

Cuadro 3. Efectos adversos más comunes reportados con desvenlafaxina (DVS) 100 mg

	<i>L. Speroff 2008*</i> ³⁰	<i>D. Archer</i> ^{2009,³¹}	<i>D. Archer</i> ^{2009,³² <i>Dosis ascendentes</i>}
Efectos adversos	DVS 100mg N: 149 (%)	DVS 100 mg N: 182 (%)	DVS 100 mg N: 150 (%)
Náuseas	60 (38,7)	82(45.1)	43(28,7)
Insomnio	27(17,4)	29 (15.9)	19(12.7)
Boca seca	33(21,3)	26 (14.3)	30 (20.0)
Mareo	30(19,4)	35 (19,2)	17(11.3)
Diarrea	12 (7.7)	17 (9.3)	9 (6.0)
Estreñimiento	27(17,4)	21 (11,5)	14(9.3)
Nerviosismo	12 (7,7)	15 (8,2)	
Astenia	30(19,4)	21 (11,5)	17(11,3)
Somnolencia	24 (15,5)	22 (12,1)	14(9,3)
Cualquier evento adverso	134(89.9)		125(83.3) P .002

específicamente las náuseas y los mareos; fue así como se obtuvo menor tasa de abandono del tratamiento por esta causa (11% en este estudio vs 30% en estudios anteriores) (cuadros 2 y 3). En cuanto a la disminución progresiva de la dosis de medicación al terminar con el tratamiento, como se sugiere para todos los inhibidores de la recaptura de serotonina y norepinefrina (IRSN) de vida media corta, como la desvenlafaxina, en este estudio no se encontró que previnieran los síntomas de retiro; es decir, fue comparable con los otros estudios realizados con el medicamento, quizás por un corto periodo de disminución gradual de dosis, por lo que sería recomendable que el retiro del medicamento se efectúe de forma aún más gradual.

Luego de estos tres estudios doble ciego, con asignación al azar, pueden darse una serie de consejos prácticos para la prescripción. El tratamiento debe iniciarse de forma

ascendente, es decir, comenzar con 50 mg al día durante siete días, luego aumentar a 100 mg al día y subsiguientes. Quizá sea mejor la administración nocturna. Cuando se deseé retirar la medicación también debe hacerse de manera escalonada, descendente, y disminuir a 50 mg diarios durante al menos dos semanas.

Existen otros grupos de pacientes, no posmenopáusicas, con síntomas vasomotores que también podrían beneficiarse con este tratamiento, como las que tienen tumores malignos hormonodependientes (cáncer de mama), las que no deseen tomar hormonas o que buscan sólo el alivio de los síntomas vasomotores y pacientes perimenopáusicas.

La desvenlafaxina es una alternativa no hormonal que ha demostrado eficacia en el control y disminución de los síntomas vasomotores que, además, disminuye el estado depresivo, con una eficacia de 60% en comparación con

90% de la terapia hormonal; su efecto secundario más marcado son las náuseas sólo al inicio del tratamiento.

REFERENCIAS

1. Gold EB, Sternfeld B, Kelsey JL, et al. Relation of demographic and lifestyle factors to symptoms in a multi-racial/ethnic population of women 40-55 years of age. *Am J Epidemiol* 2000;152(5):463-73.
2. Oldenhove A, Jaszmann LJ, Haspels AA, Everaerd WT. Impact of climacteric on well-being. A survey based on 5213 women 39 to 60 years old. *Am J Obstet Gynecol* 1993;168(3 Pt 1):772-80.
3. Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA, et al. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108(3):421-6.
4. Luoto R. Hot flushes and quality of life during menopause. *BMC Womens Health* 2009;18(9):13.
5. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288(3):321-33.
6. Rossouw JE, Prentice RL, Manson JE, et al. Postmenopausal hormone therapy and risk of cardiovascular disease by age and years since menopause. *JAMA* 2007;297(13):1465-77.
7. Utian WH, Shoupe D, Bachmann G, Pinkerton JV, Pickar JH. Relief of vasomotor symptoms and vaginal atrophy with lower doses of conjugated equine estrogens and medroxyprogesterone acetate. *Fertil Steril* 2001;75(6):1065-79.
8. Palacios S. Advances in hormone replacement therapy: making the menopause manageable. *BMC Womens Health* 2008;8:22.
9. The North American Menopause Society. Treatment of menopause-associated vasomotor symptoms: position statement of the North America Menopause Society. *Menopause* 2004;11(1): 11-33.
10. Freedman R. Hot flashes: behavioural treatments, mechanisms and relation to sleep. *Am J Med* 2005; 118 (12B):124s-130s
11. Deecher D. Fisiología de la disfunción termorreguladora y enfoques actuales del tratamiento de los síntomas vasomotores. *Expert Opin 2005. Invest Drug* 2005;14(4):435-48.
12. Peng N, Clark JT, Wei CC, Wyss JM. Estrogen depletion increases blood pressure and hypothalamic norepinephrine in middle-aged spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2003;41(5):1164-7.
13. Gonzales GF, Carrillo C. Blood serotonin levels in postmenopausal women: effects of age and serum oestradiol levels. *Maturitas* 1993;17(1):23-9.
14. Smith LJ, Henderson JA, Abell CW, Bethea CL. Effects of ovarian steroids and raloxifene on proteins that synthesize, transport, and degrade serotonin in the raphe region of macaques. *Neuropharmacology* 2004;29(11):2035-45.
15. Loprinzi CL, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000;356(9247):2059-63.
16. Evans ML, Pritts E, Vittinghoff E, et al. Management of postmenopausal hot flushes with venlafaxine hydrochloride: a randomized, controlled trial. *Obstet Gynecol* 2005;105(1):161-6.
17. Loprinzi CL, Sloan JA, Perez EA, et al. Phase III evaluation of fluoxetine for treatment of hot flashes. *J Clin Oncol* 2002;20(6):1578-83.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
21. Jin Y, Desta Z, Stearns V, et al. CYP2D6 genotype, antidepressant use, and tamoxifen metabolism during adjuvant breast cancer treatment. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(1):30-9.
22. Alfinito P, Huselton C, Chen X, Deecher D. Pharmacokinetic and pharmacodynamic profiles of the novel serotonin and norepinephrine reuptake inhibitor desvenlafaxine succinate in ovariectomized Sprague-Dawley rats. *Brain Research* 2006;1098: 71-78.
23. Deecher D, Alfinito P, Leventhal L, et al. Alleviation of thermoregulatory dysfunction with the new Serotonin and Norepinephrine Reuptake Inhibitor Desvenlafaxine Succinate in Ovariectomized Rodent Models. *Endocrinology* 2007;148(3): 1376-83.
24. Pae CU, Park MH, Marks DM, et al. Desvenlafaxine, a serotonin-norepinephrine uptake inhibitor for major depressive disorder, neuropathic pain and the vasomotor symptoms associated with menopause. *Curr Opin Investig Drugs* 2009;10(1): 75-90.
25. DeMartinis NA, Yeung PP, Entsuah R, Manley AL. A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68(5):677-88.
26. Seplien-Velez L, Pitrosky B, Padmanabhan SK, Germain JM, Tourian KA. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in the treatment of major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2007;22(6):338-47.
27. Liebowitz MR, Yeung PP, Entsuah R. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of desvenlafaxine succinate in adult outpatients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry* 2007;68(11):1663-72.
28. Feiger AD, Tourian KA, Rosas GR, Padmanabhan SK. A placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of flexible-dose desvenlafaxine treatment in outpatients with major depressive disorder. *CNS Spectr* 2009;14(1):41-50.
29. Lieberman DZ, Montgomery SA, Tourian KA, et al. A pooled analysis of two placebo-controlled trials of desvenlafaxine in major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2008;23(4):188-97.
30. Speroff L, Margery G, Ginger C, Olivier S. Efficacy and Tolerability of Desvenlafaxine Succinate Treatment for Menopausal Vasomotor Symptoms. *Obstet Gynecol* 2008;111(1):77-86.
31. Archer D, Dupont C, Ginger C, Pickar J, Olivier S. Desvenlafaxine for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause: a double blind, randomized, placebo-controlled trial of efficacy and safety. *Am J Obst and Gynecol* 2009;238:e1- 238e10.
32. Archer D, Seidman L, Constantine G, Pickar J, Olivier S. A double blind, randomly assigned, placebo-controlled study of desvenlafaxine efficacy and safety for the treatment of vasomotor symptoms associated with menopause. *Am J Obstet Gynecol* 2009;172: e1-172 e 10