

SOFOCOS NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPEUTICAS

Dr. Santiago Palacios

Chairman of CAMS (Council of Affiliated Menopause Societies)

Instituto Palacios

Antonio Acuña, 9

28009 Madrid. Spain.

Tel: 34 91 578 05 17

www.institutopalacios.com



Contenido

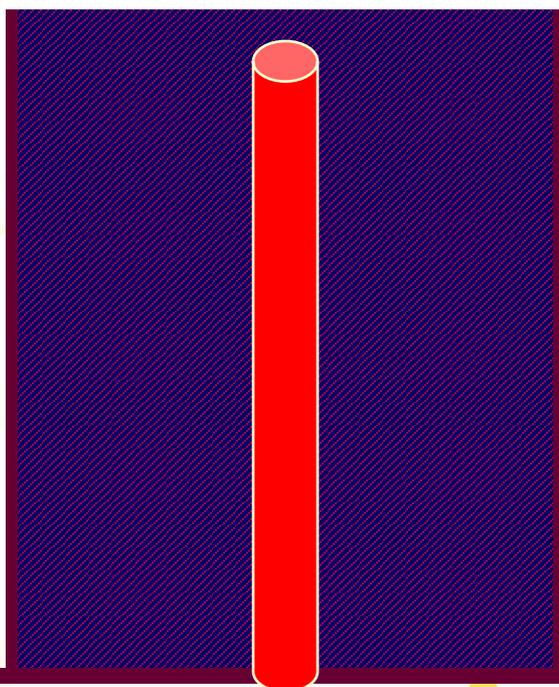
- 1. Epidemiología e importancia**
2. Estrategias terapéuticas
3. Conocimiento de la fisiología del bochorno
4. ISRS e ISRSN y bochornos
5. Desarrollo del Pristiq



Prevención 1ª

Baches de amenorrea
Contracepción
Factores de riesgo

Prevención 2ª



45

50

65

Prevención 3ª

Posterior a eventos



Ventana de vulnerabilidad

- Gran prevalencia de alteraciones psiquiátricas en el periodo de cambios hormonales (e.j., SPM, DPP)
- Síntomas adversos aparecen cuando se altera el medio hormonal

Cohen LS, et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63:385-390.
Soares CN. *Expert Rev Neurother*. 2007;7:1285-1293.
Rocca W, et al. *Neurology*. 2007;69:1074-1083.
Almeida OP, et al. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65:283-289.



Ventana de oportunidad

- Un medio estable hormonal o un tratamiento puede ejercer un papel profiláctico
- La intervención o modulación hormonal puede ser terapéutica



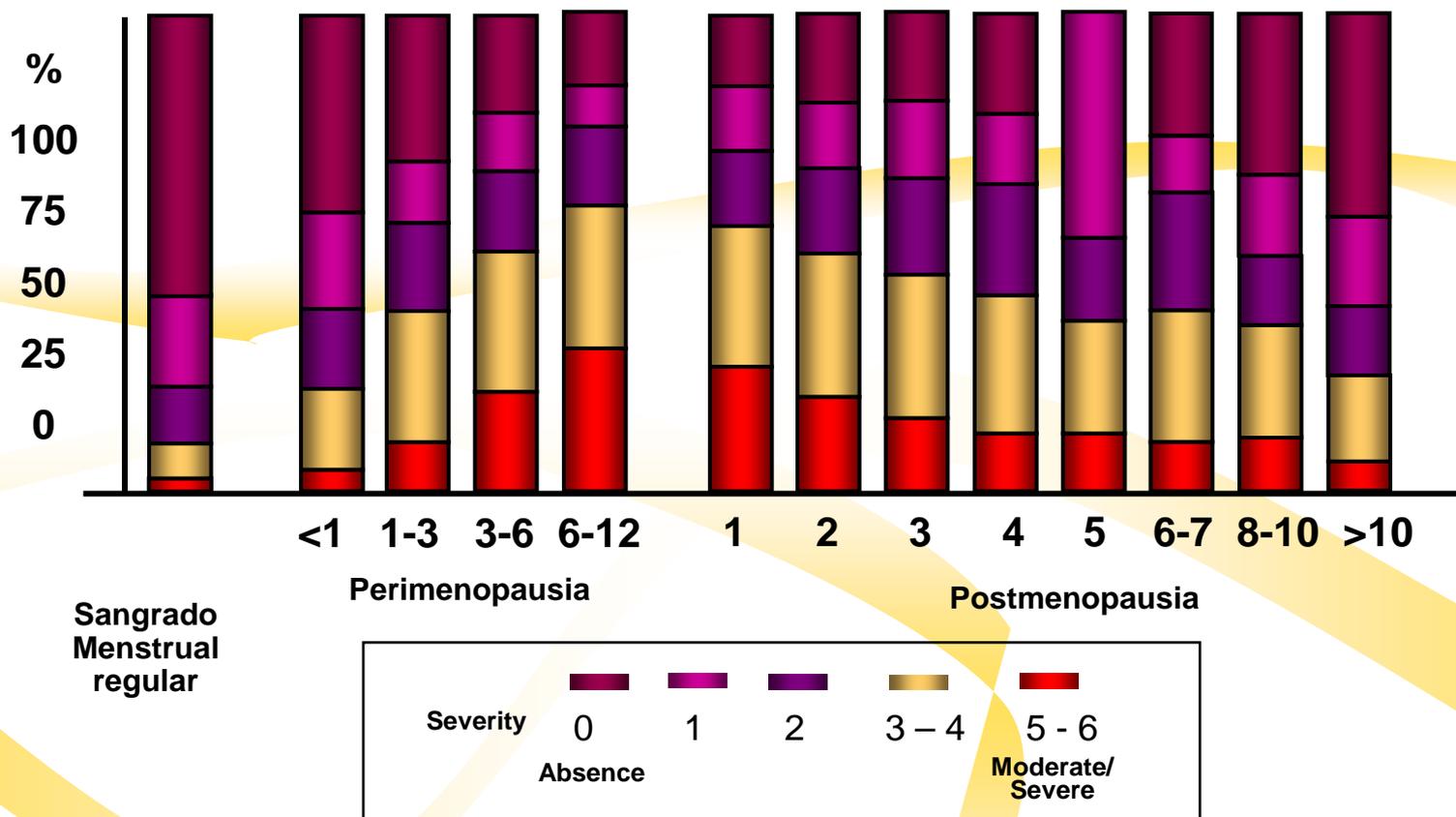
DATOS EPIDEMIOLOGICOS

- Los bochornos suceden en aproximadamente un 70% de las mujeres**
- Son más intensos tras una anexectomía bilateral**
- Más de un 80% de las mujeres que tienen bochornos es por más de un año**
- 25% de las mujeres tienen bochornos intensos**
- 9% de las mujeres tienen bochornos más allá de los 70 años**

(1) Gold EB et al. Am J Epidemiol 2000; 152:463-473



Prevalencia de los Síntomas Vasomotores



Oldenhave et al. AJOG 1993; 168:773



CONSECUENCIA DE LOS BOCHORNOS

- **Interfiere con el trabajo**
- **Interfiere con las actividades diarias**
- **Interfiere con los ciclos del sueño**
- **Fatiga**
- **Pérdida de la concentración**
- **Depresión**
- **Vida familiar**
- **Función sexual**



DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

- **Consumo de alcohol**
- **Carcinoide**
- **Hipertiroidismo**
- **Abstinencia de narcóticos**
- **Feocromocitoma**
- **Medicamentos**



Contenido

1. Epidemiología e importancia
- 2. Estrategias terapéuticas**
3. Conocimiento de la fisiología del sofoco
4. ISRS e ISRSN y sofocos
5. Desarrollo del Pristiq



ESTRATEGIAS SIMPLES

- ✓ Ropa ligera
- ✓ Vestirse en capas
- ✓ Bajar la temperatura de la habitacion
- ✓ Usar aire acondicionado
- ✓ Beber bebidas frias
- ✓ Evitar alcohol, picantes, cambios de temperatura etc



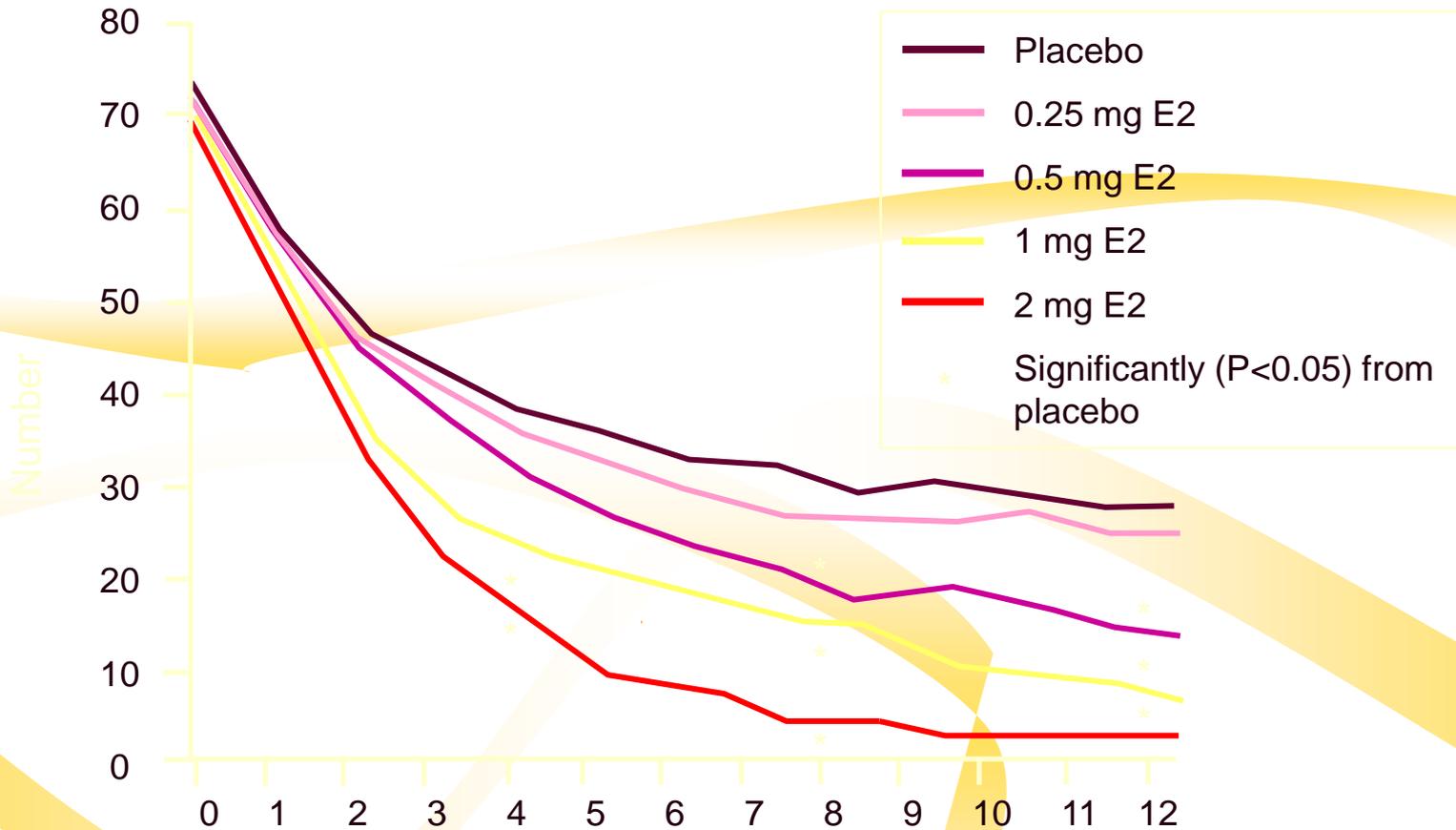
TRATAMIENTOS PARA LOS SOFOCOS

1. TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA
2. ISRSs
3. ANTICONVULSIVANTES (GABAPENTINA)
4. ANTIHIPERTENSIVOS (CLONIDINA)
5. FITOESTROGENOS



Dose Response to Estrogen Therapy

Number of moderate-severe hot flushes



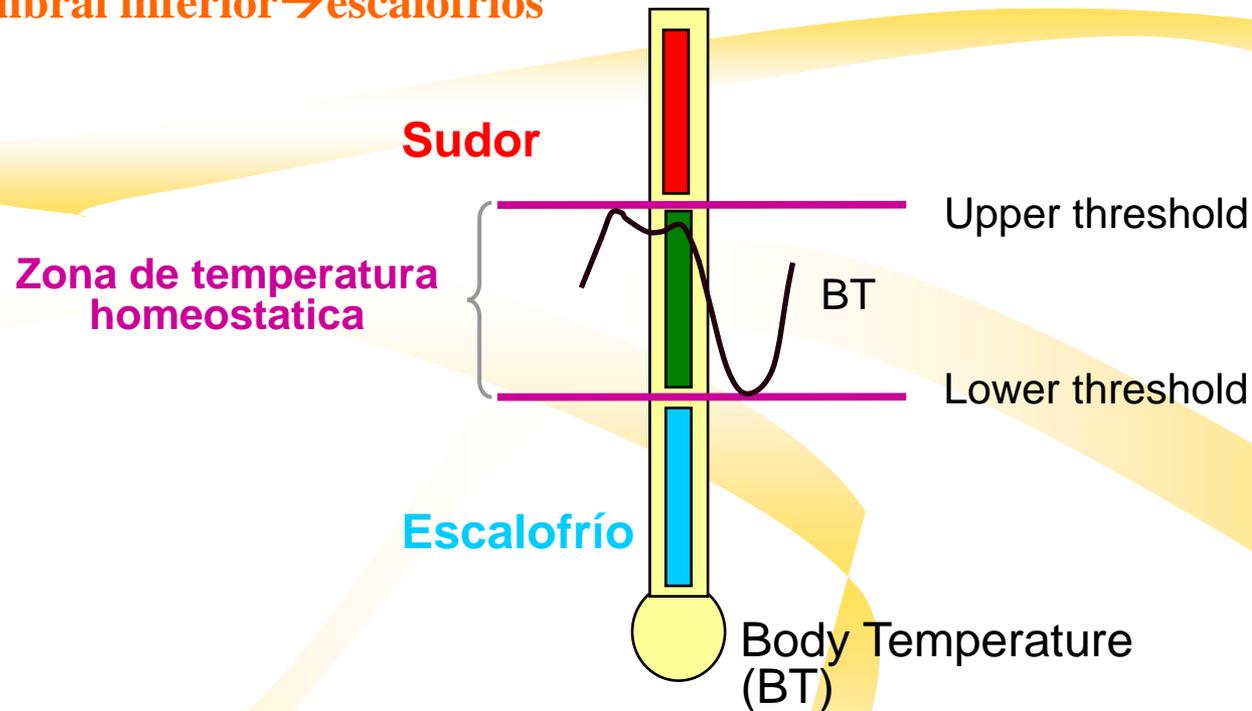
Contenido

1. Epidemiología e importancia
2. Estrategias terapéuticas
- 3. Conocimiento de la fisiología del bochorno**
4. ISRS e ISRSN y bochorno
5. Desarrollo del Pristiq



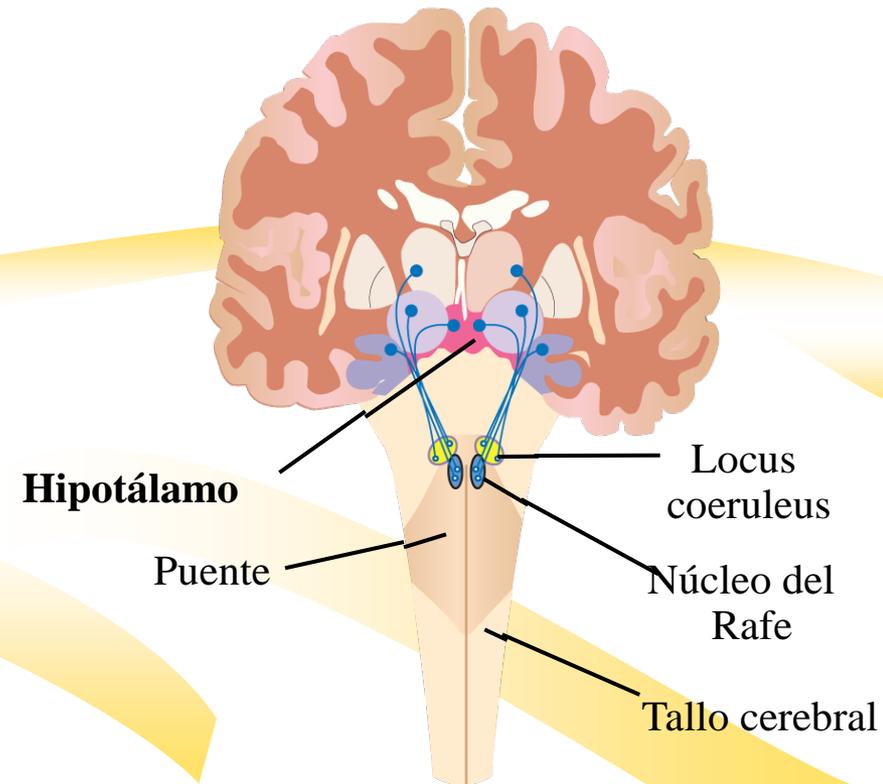
La temperatura se regula para mantenerla dentro de un umbral

- Cuando se atraviesa un umbral, aparece una respuesta
 - Umbral superior → sudor
 - Umbral inferior → escalofríos



La información térmica se integra en el cerebro

- El cuerpo contiene sensores térmicos en:
 - Piel¹
 - El interior del cuerpo¹
 - Sistema nervioso central^{1,2}
- La información térmica se integra en el cerebro
- El hipotálamo es el centro de control para la regulación térmica
- Y EN EL HIPOTALAMO COEXISTEN LOS ESTROGENOS Y LOS NEUROTRAMISORES



1. Guyton AC, et al. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. 2006:889-901.

2. Molitch ME. In: Goldman L, Ausiello DA, eds. *Cecil Textbook of Medicine*. 22nd ed. 2004:1357-1365.



¿Y ESTAN RELACIONADOS CON LA TEMPERATURA? ¿Y ESTAN RELACIONADOS LOS ESTROGENOS CON LOS NEUROTRASMISORES?

Evidencia de la interacción entre el estrógeno y los neurotransmisores

- Se ha planteado que la norepinefrina y la serotonina están involucradas en la comunicación y modulación de la homeostasis de la temperatura en el hipotálamo
- Varias líneas de evidencia indican que el estrógeno tiene influencia en estos neurotransmisores:
 - La presencia de receptores de estrógeno en el hipotálamo^a
 - Se ha mostrado que la reducción en el nivel de estrógeno causa disminución en los niveles de norepinefrina^b y serotonina^c
 - Cuando se administran estrógenos en animales que han sido ooforectomizados, aumenta la liberación de norepinefrina en el hipotálamo



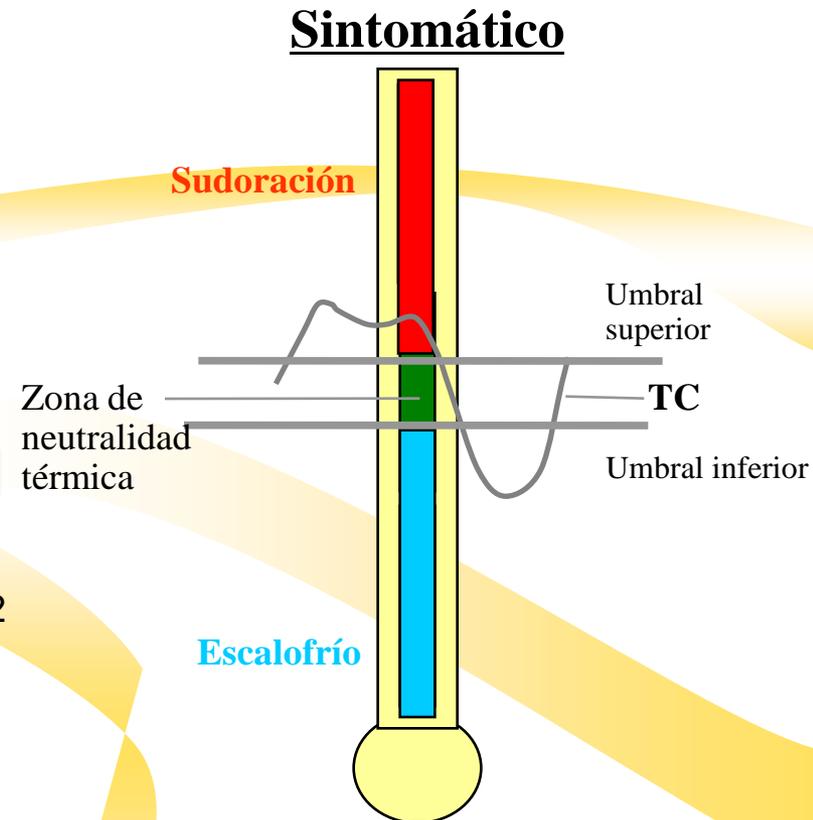
Evidencia de la interacción entre los estrógenos y los neurotransmisores

- Los cambios estrogénicos alteran la concentración de serotonina y norepinefrina por medio de 3 mecanismos:
 - Los estrógenos aumentan la producción de triptófano hidroxilasa (aumentando las concentraciones de serotonina en el cuerpo^f)
 - El paso que limita la tasa de producción de norepinefrina es la tirosina hidroxilasa y se ha demostrado que los estrógenos la aumentan
 - Los estrógenos actúan como un antagonista del transportador de serotonina (TSER), favorecen la actividad de la serotonina al aumentar su tiempo en la sinapsis y en los espacios intersticiales^{d,f}



Hipótesis de los umbrales alterados: bochornos y sudoraciones nocturnas

- La actividad en el neurotransmisor puede estar afectada por los cambios en los niveles de estrógenos durante la menopausia¹
- Los neurotransmisores afectan el umbral de regulación térmica¹
- Se estrecha la zona de neutralidad térmica
 - Sudoración = disipación del calor²
 - Escalofrío = generación del calor¹



BT= Temperatura corporal..

1. Freedman RR. *Am J Med.* 2005;118:124-130.
2. Freedman RR, Krell W. *Am J Obstet Gynecol.* 1999;181:66-70.



RESUMEN DE LA HIPOTESIS

- 1. DISMINUCION DE ESTROGENOS**
- 2. DISMINUCION DE NEUROTRANSMISORES**
- 3. ESTRECHAMIENTO DE LA ZONA TERMONEUTRAL HIPOTALAMICA**

ESTROGENOS ,NEUROTRASMISORES Y TEMPERATURA ESTAN RELACIONADOS



Contenido

1. Epidemiología e importancia
2. Estrategias terapéuticas
3. Conocimiento de la fisiología del bochorno
- 4. ISRS e ISRSN y bochorno**
5. Desarrollo del Pristiq



NEUROTRASMISORES

Serotonina (5-HT), Noradrenalina (NE),
Dopamina (DA) regulan:

- Función cognitiva
- Humor
- Termoregulación
- Sensación de dolor
- Funcion sexual



¿como se puede llamar a las sustancias
que los aumentan anntidepresivos!



ESTUDIOS RAMDOMIZADOS DOBLE CIEGO CON ISRS O IRNS

	PATIENTS	SSRIs vs PLACEBO (hot flushes decrease %)
(1) Venlafaxine (75 mg s.d.)	General Population	51 vs 15
(2) Venlafaxine (75 mg s.d.)	Breast Cancer	62 vs 37
(3) Fluoxetine (20 mg s.d.)	Breast Cancer	50 vs 32
(4) Paroxetine (12.5 mg s.d.)	General Population	62 vs 38
(5) Paroxetine (10 mg s.d.)	General Population and Breast Cancer	40.6 vs 13.7

1. EVANS ml ET AL. Obst & Gynaecol 2005;105:161-166
2. Loprinzi CL et al. Lancet 2000;356:2059-63
3. Loprinzi CL et al. J Clin Oncol 2002;20:1578-1583
4. Stearns V et al. JAMA 2003;289:2827-2834
5. Stearns V et al. J Clin Oncol 2005;23:6919-6930



CRÍTICAS

- POCAS PACIENTES

- CORTA DURACION

**- PACIENTES MUCHAS VECES CON
ENFERMEDADES**



INHIBIDORES DE LA RECAPTACION DE SEROTONINA Y NORADRENALINA

NUEVA CLASE DE INHIBIDORES

**NO TIENEN EFECTO ANTIHISTAMINICO,
ANTIADRENERGICO NI ANTICOLINERGICO**

**PUEDEN SER MAS EFECTIVOS QUE LOS
INHIBIDORES SELECTIVOS DE LA
SEROTONINA**

EJM VENLAFAXINA



DESVENLAFAXINA (MOLECULA)

SAL DEL METABOLITO MAYOR DE LA VENLAFAXINA

**INHIBE COMPETITIVAMENTE EL TRANSPORTADOR DE SEROTONINA
Y NORADRENALINA Y TIENE POCA AFINIDAD CON EL RECEPTOR
DE DOPAMINA**

**NO HA DEMOSTRADO INTERACCION CON 96 TIPOS DE RECEPTORES,
ENZIMAS ETC**

**PENETRA RAPIDAMENTE EN LA BARRERA HEMATOENCEFALICA Y
AUMENTA RAPIDAMENTE LA SEROTONINA Y MORADRENALINA
EN EL AREA PREOPTICA**

**UNA GRAN DIFERENCIA CON OTROS ANTIDEPRESIVOS ES QUE NO ES
METABOLIZADA POR LAS VIAS ENZIMATICAS DEL
CITOCROMO P 450**



Contenido

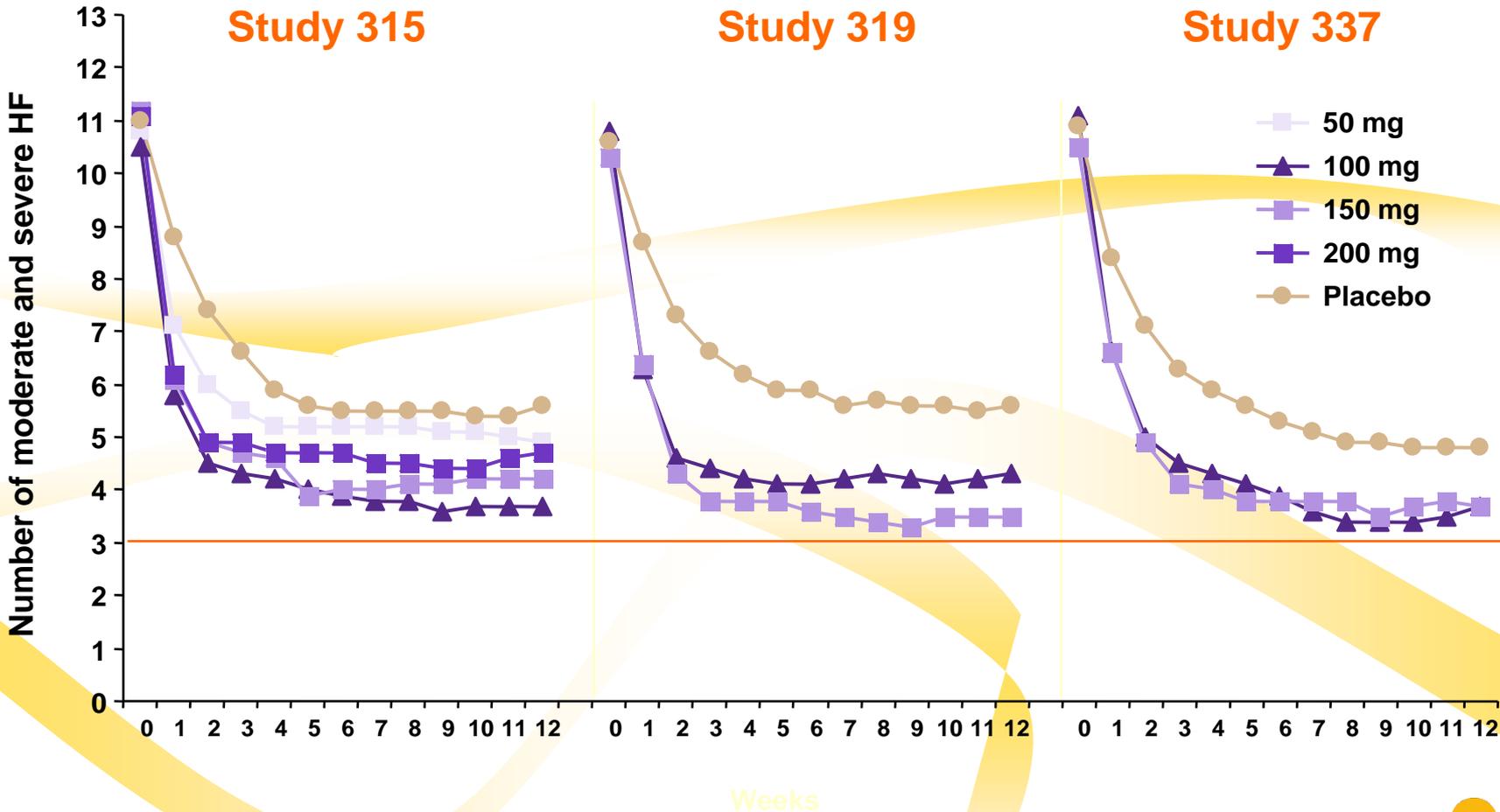
1. Epidemiología e importancia
2. Estrategias terapéuticas
3. Conocimiento de la fisiología del sofoco
4. ISRS e ISRSN y sofocos
- 5. Desarrollo del Pristiq**



Estudio	Diseño	Sujetos (incluidos/ dosificados)
315 Estados Unidos	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo Eficacia y seguridad de 12 meses 4 dosis de Pristiq: 50, 100, 150, 200mg 120 sujetos por grupo activo, 60 sujetos en el grupo placebo	707/689
319 Estados Unidos	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo Eficacia y seguridad de 6 meses 2 dosis de Pristiq: 100, 150mg 155 sujetos por grupo	568/541
337 Estados Unidos	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo Eficacia y seguridad de 3 meses 2 dosis de Pristiq: 100, 150mg 150 Sujetos por grupo	452/443
321 Unión Europea/ América Latina	Estudio doble ciego, aleatorizado, controlado por placebo y comparador activo Seguridad y eficacia de 3 meses contra TH (tibolona) 1 dosis de Pristiq: 100mg 155 sujetos por grupo	486/476
Total de inclusiones/ Total de dosificados		2213/2149



PRISTIQ DEMUESTRA EFICACIA MANTENIDA CON 100 mgrs

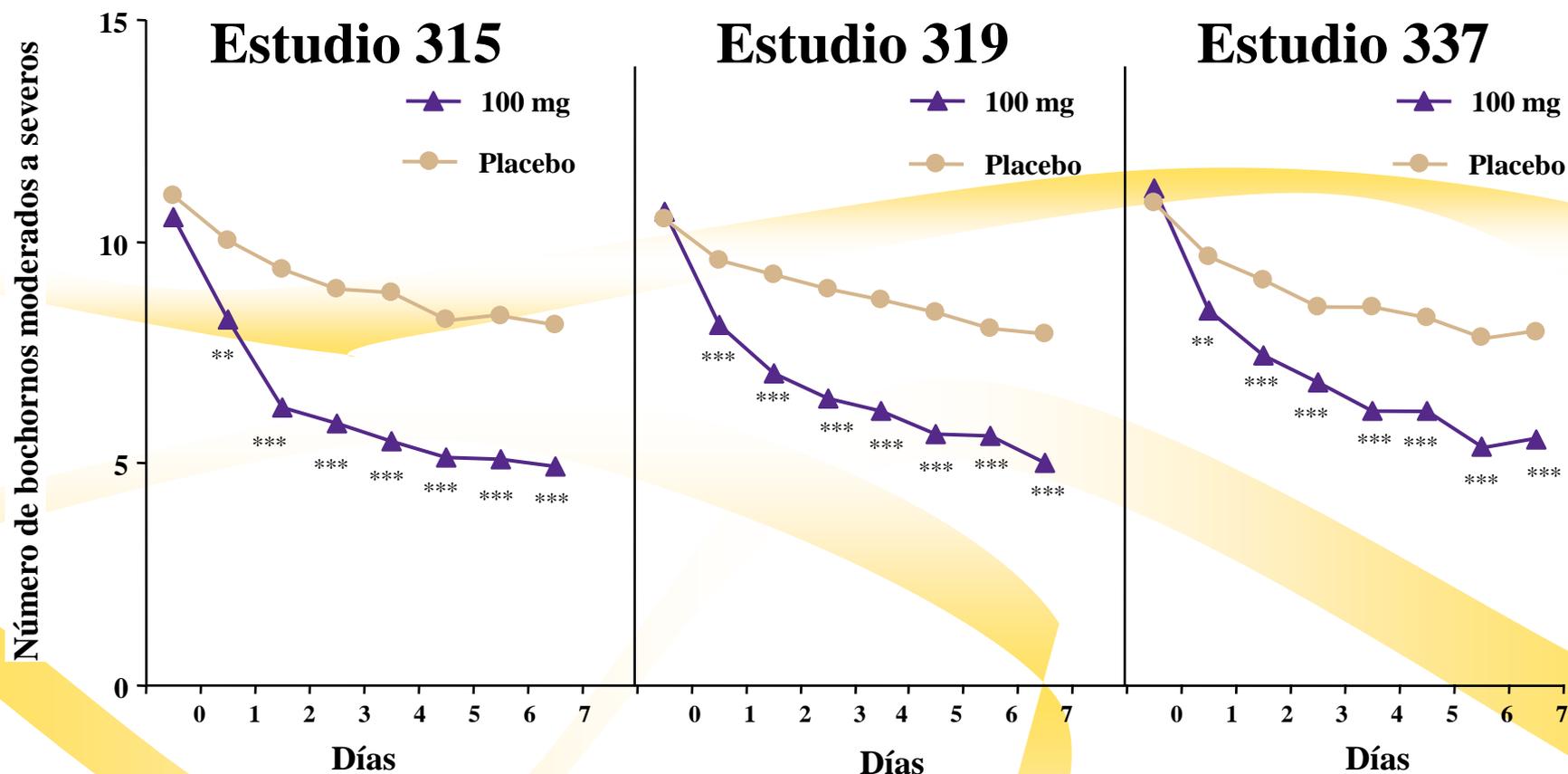


Daily Number of Moderate-to-Severe Hot Flashes (ITT, LOCF)

Studies 315, 319, 337



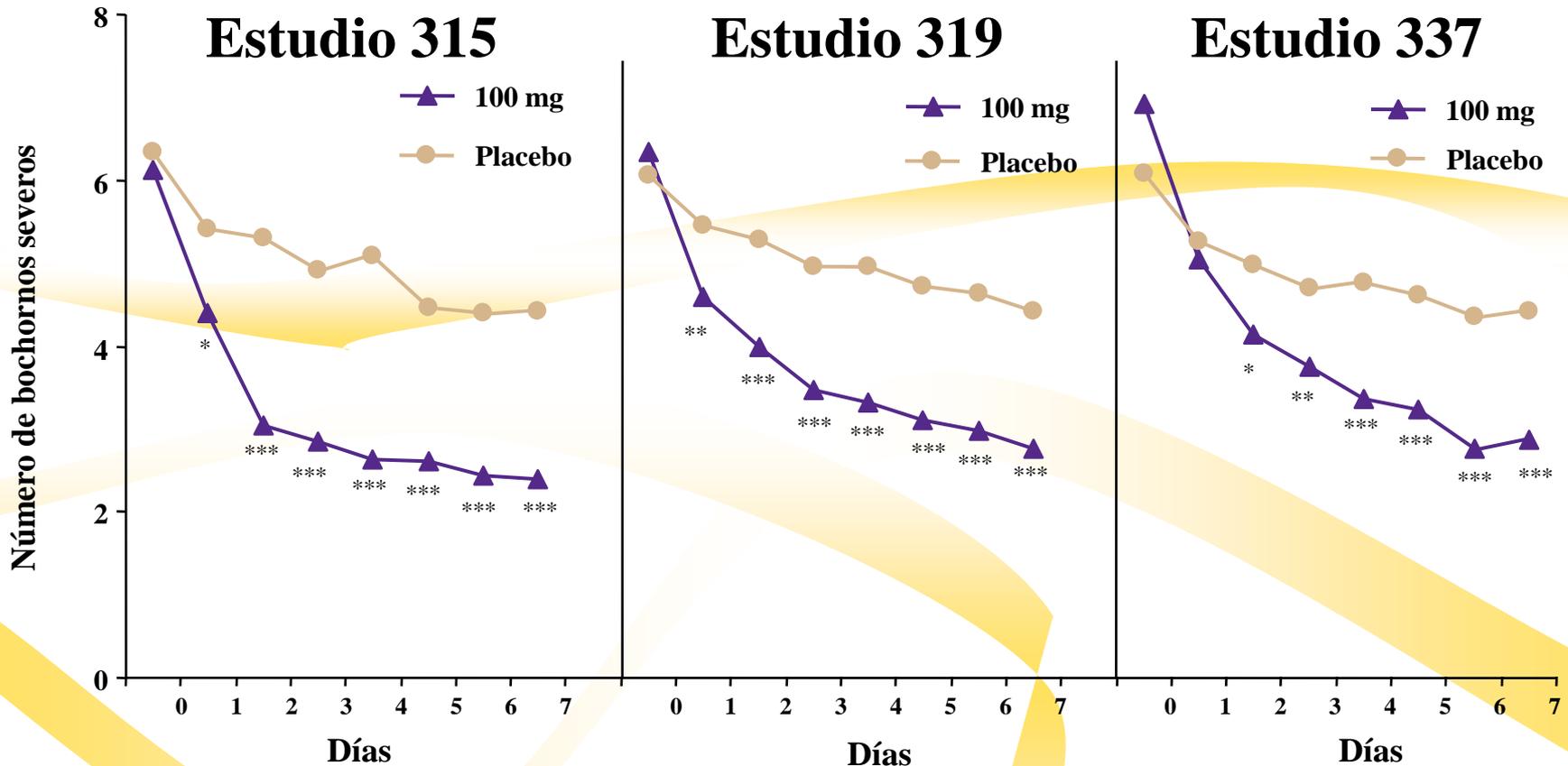
Efectos de Pristiq® observados desde el Día 1



**** $P < .02$; *** $P < .001$**
Estudios 315, 319, 337



Efecto de Pristiq® en los bochornos severos observado desde el día 1



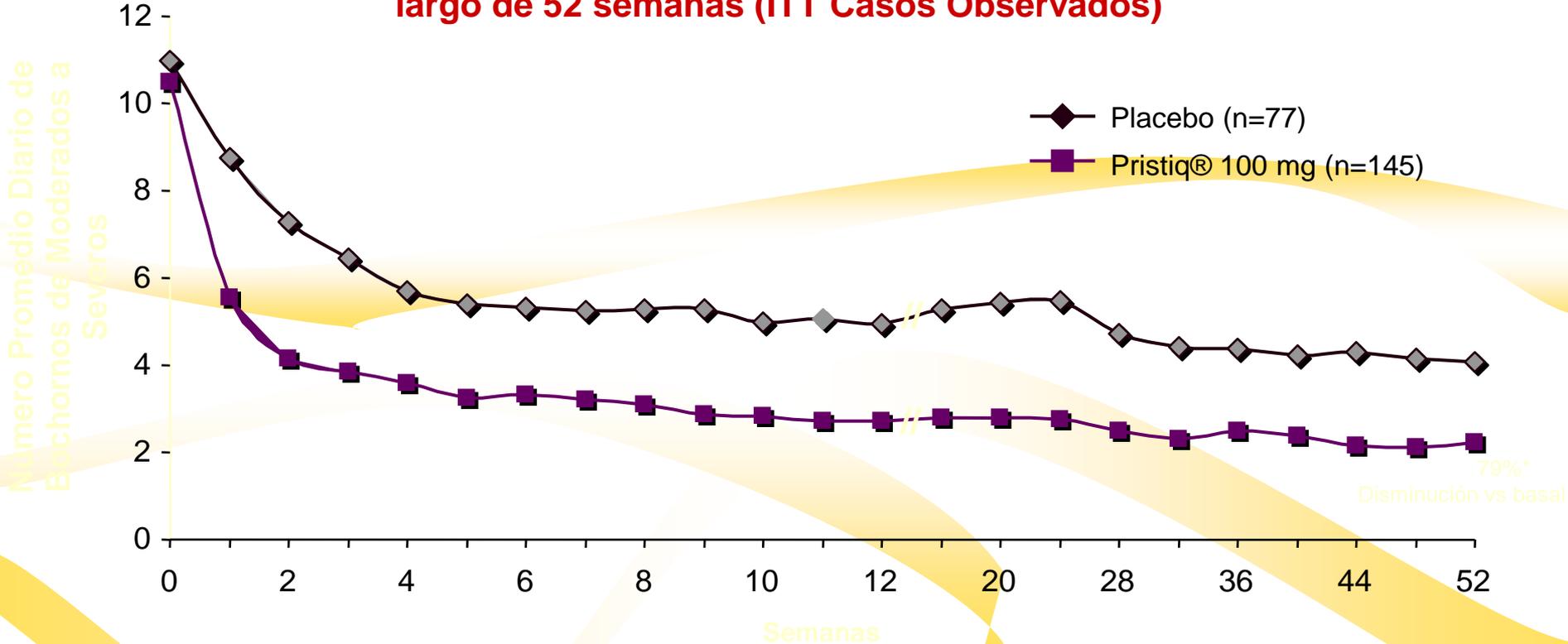
Número diario de bochornos severos – Semana 1

* $P \leq .05$; ** $P \leq .02$; *** $P < .001$
Estudios 315, 319, 337



Disminución sostenida en la Frecuencia de los Bochornos a lo largo de 52 semanas con Pristiq® 100 mg

Número promedio diario de Bochornos de moderados a severos a lo largo de 52 semanas (ITT Casos Observados)



Pristiq® demostró eficacia sostenida a lo largo de 52 semanas

ITT=intent-to-treat.

*P=0.024

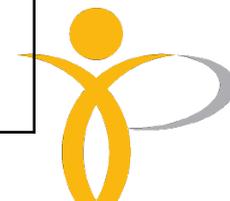
// = eje de las x cambió por semana a intervalos de 4-semanas.

Data on file, Wyeth Pharmaceuticals Inc. Estudio 315



Eficacia de la desvenlafaxina en los síntomas vasomotores

	Speroff 2008	Archer 2009	Archer 2009 Dosis ascendente
Variables de bochornos	DVS 100 mg Promedio (SD)/ P	DVS 100 mg Promedio (SD)/ P	DVS 100 mg Promedio (SD)/ P
Número de bochornos moderados a intensos	-7,23 (0,38) .005	-6,3 (0,34) .002	-7,1 (0,34) .005
Número de bochornos leves, moderados, intensos	-7,44 (0,39) .016	-7,3 (0,46) .003	-7,7 (0,39) .003
Registro diario de la intensidad	-0,80 (0,06) .002	-0,54 (0,07) .002	-0,65 (0,07) <.001
Tiempo promedio de comienzo de la eficacia (días)	4-9	7,0 (5-9) <.001	5-9
Número de despertares por bochornos	-2,77 (0,14) .013	-2,0 (0,15) .026	-2,0 (0,15) .003



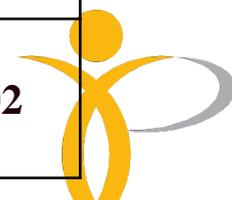
Resultados de los efectos secundarios

- **Los efectos secundarios de la DVS solo fueron superiores al placebo en la 1ª semana**
- **El efecto secundario más frecuente fueron las náuseas; en la mayoría de los casos fueron moderados o leves y se resolvieron en 4 días**
- **Los efectos secundarios están relacionados con la dosis, tanto los gastrointestinales como los relacionados con el SNC**



Efectos adversos más comunes encontrados con la desvenlafaxina succinato 100 mgr.

	L. Speroff, 2008* (30)	Archer 2009, (31)	D. Archer 2009, (32) Dosis ascendentes
<i>Efecto adverso</i>	<i>DVS 100 mg N: 149 (%)</i>	<i>DVS 100 mg N: 182 (%)</i>	<i>DVS 100 mg N: 150 (%)</i>
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 P	134 (89.9)		125 (83.3) P .002



Mensaje para quedarnos

- **Cons**

- Stigma de que es un antidepresivo
- Eficacia de un 60% vs 90 de la TH
- Posible nausea, discontinuación

- **Pros**

- Alternativa basada en la evidencia
- No hormonal
- Ha demostrado eficacia
- Mejora el humor y los sofocos



Aspectos prácticos

- ❖ Administrar por la noche
- ❖ Disminuir progresivamente al final
- ❖ Hablar de las posibles náuseas
- ❖ Ser realistas con las expectativas
- ❖ Iniciar con dosis bajas e ir subiendo después de 1º 2 semanas **PERO USAR DOSIS DE 100 mg**



Conclusiones

Subgrupos especiales que se podían beneficiar:

- Mujeres con cánceres hormonodependientes
- Mujeres que no desean TRH
- Pacientes con depresión y sofocos
- Pacientes perimenopáusicas
- Síndrome premenstrual



Pristiq®: Opción No-hormonal para los bochornos y sudoraciones nocturnas

Pristiq® es un IRNS que modula NE y 5-HT para el alivio de los bochornos y sudoraciones nocturnas a través de potenciar estos neurotransmisores

- Primer IRNS indicado para el tratamiento de los síntomas vasomotores de moderados a severos asociados con la menopausia
- Eficacia
 - Alivio efectivo que se observa desde la primera semana
 - Reducción sostenida a los largo de 52 semanas en la frecuencia de los bochornos y sudoraciones nocturnas
 - Reducción significativa en los despertares nocturnos debido a los bochornos y sudoraciones nocturnas
- Tolerabilidad
 - Dosis terapéutica recomendada 100 mg una vez al día
 - Iniciar con 50 mg/día por 7 días e incrementar a 100 mg/día
 - Posterior a instalar la dosis terapéutica, la incidencia/prevalencia de nauseas disminuyó en la 2ª semana al porcentaje observado con placebo
 - En pacientes con insuficiencia renal, iniciar con 50 mg cada tercer día por 7 días e incrementar a 100 mg cada tercer día

IRNS=inhibidor de la recaptura de serotonina-norepinefrina; NE=norepinefrina; 5-HT=5-hidroxitriptamina.

PRISTIQ Información Para Prescribir Enero 2009



MENSAJES PARA LLEVAR A CASA

- ❖ Alternativa no hormonal que ha demostrado con medicina basada en la evidencia su eficacia
- ❖ Debe individualizarse cada caso y determinar su beneficio
- ❖ Debe tenerse en consideración que se trata de un IRSN
- ❖ La información a la paciente será guía de cumplimiento



DIAGRAMA DE USO

