

Ginecología

Nº 19

Archer D, Labrie F, Balsler J y colaboradores
Norfolk, EE.UU.
Pág. 1



Eficacia de la
dehidroepiandrosterona
intravaginal sobre la atrofia
vulvovaginal menopáusica

Ali M, Al-Hendy A
Augusta, EE.UU.
Pág. 4



Alternativas farmacológicas
para el tratamiento de los
fibroides uterinos

Meyer F, Freeman M, Joffe H y colaboradores
Boston, EE.UU.
Turín, Italia
Pág. 7



Armodafinilo mejora la
fatiga, la calidad de vida y
otros síntomas asociados a
la transición menopáusica

Geusens P, Marin F, Fahrleitner-Pammer A
y colaboradores
Maastricht, Países Bajos
Pág. 10



Ventajas de la
teriparatida en mujeres
posmenopáusicas con
osteoporosis

Informes destacados

· Eficacia de la dehidroepiandrosterona intravaginal · sobre la atrofia vulvovaginal menopáusica

Efficacy of intravaginal dehydroepiandrosterone on menopausal vulvovaginal atrophy



Menopause
22(9):950-963,
Sep 2015

Archer D, Labrie F, Balsler J y colaboradores
Norfolk, EE.UU.

La administración diaria intravaginal de dehidroepiandrosterona al 0.50% (6.5 mg) produjo una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la dispareunia y la sequedad vaginal moderada a grave.

Introducción

La disminución de la secreción de estrógenos junto con el descenso de los niveles séricos de dehidroepiandrosterona (DHEA), un precursor de los esteroides sexuales, son causa de los síntomas y signos asociados con la menopausia tales como la atrofia vulvovaginal (AVV) y sus síntomas -sequedad vaginal, ardor, irritación, prurito y dispareunia-, los trastornos urinarios -urgencia, disuria, incontinencia y aumento de la frecuencia urinaria-, esqueléticos, vasomotores, cutáneos, neurológicos y cardiovasculares. La disfunción sexual se considera una entidad separada que se suma a los síntomas y signos menopáusicos. La incidencia de síntomas de AVV se estima en un 60% y aumentan con la edad, de aproximadamente un 50% entre los 50 y los 60 años a un 72% en las mujeres mayores de 70 años. Tradicionalmente, el tratamiento consiste en estrógenos locales y sistémicos, aunque el uso intravaginal se ve limitado por el temor de la mujer al cáncer uterino y de mama. La DHEA constituye la fuente casi exclusiva de esteroides sexuales después de la menopausia, pero sus niveles séricos comienzan a disminuir a los 30 años y el descenso alcanza el 60% al momento de la menopausia. El desafío para un tratamiento seguro de la menopausia es mantener una concentración sérica de estradiol dentro del rango posmenopáusico o

debajo del percentil 95 (9.3 pg/ml). El precursor inactivo de la DHEA se transforma en esteroides sexuales activos intracelularmente para mantener los niveles en sangre en valores inactivos biológicamente. De hecho, aproximadamente el 95% de los estrógenos y andrógenos activos se inactivan intracelularmente en su sitio de formación antes de liberarse a la sangre como metabolitos inactivos, lo cual evita la exposición inapropiada de otros tejidos a los esteroides sexuales activos. En un ensayo clínico de fase III se demostraron los beneficios de la DHEA (prasterona) al 0.25%, 0.5% y 1% sobre los síntomas más molestos de la AVV como dispareunia, sequedad vaginal, irritación y prurito. El objetivo de la presente investigación fue confirmar los efectos locales de la prasterona intravaginal sobre los síntomas de AVV, especialmente la dispareunia moderada a grave en la menopausia.

Métodos

El diseño del estudio fue multicéntrico (24 sitios en los EE.UU. y 9 en Canadá), controlado con placebo, a doble ciego, aleatorizado y de fase III. El objetivo de esta investigación fue analizar la eficacia de la administración intravaginal una vez por día, antes de irse a dormir, de óvulos de DHEA al 0.25% (3.25 mg) y 0.5% (6.5 mg), en comparación con placebo en mujeres posmenopáusicas.

Las participantes se dividieron al azar en tres grupos de tratamiento en una relación 1:1:1, y el ensayo se dividió en 2 fases: un período de pesquisa de 4 a 6 semanas, seguido por un período de tratamiento de 12 semanas. Se incluyeron en la investigación 255 mujeres. Los criterios de inclusión fueron los siguientes: mujeres posmenopáusicas (histerectomizadas y no histerectomizadas); sin ciclos menstruales por lo menos durante un año en las no histerectomizadas; niveles de hormona foliculoestimulante superiores a 40 UI/l (dentro de los 60 días) en las participantes sin menstruaciones por más de 6 meses, pero menos de 12 meses o en las histerectomizadas que eran premenopáusicas al momento de la histerectomía, 6 meses o más después de la ooforectomía bilateral; dolor durante la actividad sexual moderado a grave, el cual es el síntoma de atrofia vaginal más llamativo; edad entre 40 y 75 años; \leq 5% de células superficiales en el extendido vaginal al inicio; pH $>$ 5 a nivel basal; mamografía (dentro de los nueve meses), examen mamario y prueba de Papanicolaou (en los últimos 12 meses) normales; sin antecedentes de alcoholismo o adicciones a drogas ilícitas, y autorización para someterse a una biopsia endometrial al inicio y al final del estudio en el caso de las mujeres no histerectomizadas. Durante la pesquisa, al inicio (día 1) y a las 12 semanas se procedió

a la realización de hemogramas, bioquímica en sangre y análisis de orina; citología vaginal para la evaluación de la maduración de las células vaginales durante la pesquisa, el día 1, a las 6 y 12 semanas, y determinación del pH vaginal. El dolor durante la actividad sexual y otros síntomas de AVV, como sequedad vaginal, irritación y prurito, se evaluaron en un cuestionario durante la pesquisa, el día 1 y a las 6 y 12 semanas. La gravedad de los síntomas de atrofia vaginal se categorizó como ninguno, leve, moderado o grave. El criterio principal de valoración fue el cambio en la gravedad del dolor durante la actividad sexual entre el inicio (día 1) y las 6 y 12 semanas, mientras que fueron criterios secundarios otros síntomas de AVV, principalmente la sequedad vaginal, la irritación y el prurito, que se evaluaron del mismo modo. La biopsia endometrial se realizó al inicio y al final del período de estudio de 12 semanas.

Los exámenes vaginales como el aspecto de la mucosa y la tolerabilidad local a la administración de DHEA se realizaron durante la pesquisa, el día 1 y a las 6 y 12 semanas de tratamiento. Especialmente, se evaluaron los siguientes parámetros: secreciones vaginales, integridad epitelial vaginal, engrosamiento de la superficie epitelial vaginal y color de la vagina, y se categorizaron en ausencia de atrofia y atrofia leve, moderada o grave. Se tomaron muestras de sangre el día 1 y a las 12 semanas para la medición de DHEA y esteroides relacionados. Los análisis de eficacia se realizaron en la población por intención de tratar, mientras que los de seguridad se efectuaron en la población de seguridad (todas las participantes que recibieron cualquier cantidad del fármaco activo o de placebo y que contaban con información disponible).

Resultados

La edad promedio de las participantes fue de 58.5 años (mediana 59 años, rango 40-75 años) y en los 3 grupos de tratamiento la distribución por edad fue similar, al igual que los antecedentes reproductivos. Entre el último período menstrual y su participación en la investigación habían transcurrido un promedio de 14.47 años. Los ciclos menstruales cesaron naturalmente en aproximadamente el 50% de las participantes. La edad promedio en

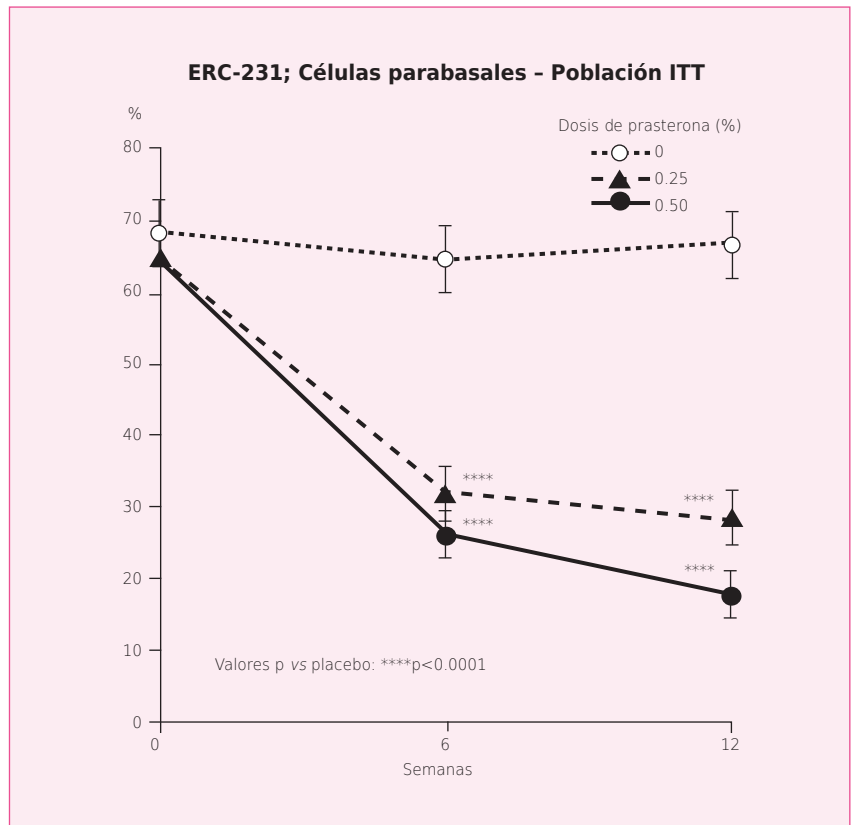


Figura 1. Efectos de la prasterona sobre las células parabasales (intención de tratar [ITT]). Efectos de la aplicación diaria intravaginal de dehidroepiandrosterona (prasterona) al 0.0% (n = 77), 0.25% (n = 79) y 0.50% (n = 81) a las 6 y 12 semanas sobre el porcentaje de células parabasales vaginales en mujeres posmenopáusicas. Los datos son expresados como media (SEM). Los valores P para las dos dosis de prasterona son comparados frente al placebo en todos los intervalos de tiempo.

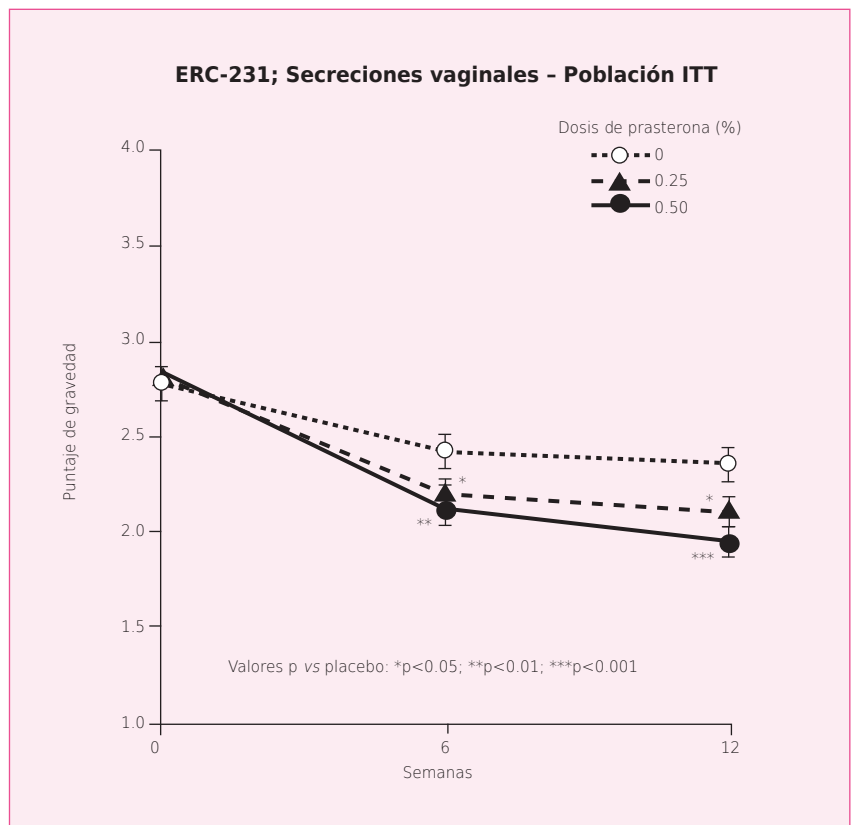


Figura 2. Efectos de la prasterona sobre las secreciones vaginales (intención de tratar [ITT]). Efectos de la aplicación diaria intravaginal de dehidroepiandrosterona (prasterona) al 0.0% (n = 77), 0.25% (n = 79) y 0.50% (n = 81) a las 6 y 12 semanas sobre el cambio del nivel de secreciones vaginales evaluado mediante examinación vaginal en mujeres posmenopáusicas. Los datos son expresados como media (SEM). Los valores P para las dos dosis de prasterona son comparados frente al placebo en todos los intervalos de tiempo.

la que se produjo el último período menstrual osciló entre 47.42 años y 49.05 años en las mujeres con menopausia natural, y entre 38.68 años y 42.69 años en aquellas con menopausia quirúrgica.

Luego de la aplicación intravaginal diaria de los óvulos de prasterona al 0.25% y 0.50% durante 6 y 12 semanas, y en comparación con el placebo, el porcentaje de células parabasales disminuyó en más de un 50% ($p < 0.0001$), el porcentaje de células superficiales aumentó en aproximadamente un 5% ($p < 0.0001$) y el pH intravaginal disminuyó significativamente con ambos componentes activos, superando la unidad en el grupo de DHEA al 0.50% a las 12 semanas ($p < 0.0001$). La magnitud de los cambios fue mayor con la concentración más alta.

La gravedad de la dispareunia disminuyó un 46% con los óvulos de DHEA al 0.50%, con respecto al placebo, a las 12 semanas ($p = 0.013$), mientras que la sequedad vaginal moderada a grave disminuyó en 0.43 unidades en el puntaje de

gravedad (42%), en comparación con el placebo ($p = 0.013$). La dosis de DHEA al 0.25% no alcanzó significación estadística con respecto al placebo. En el examen ginecológico hubo una mejoría entre el 14.4% y el 21.1% en las secreciones vaginales, la integridad vaginal, el grosor de la superficie epitelial y el color, en el grupo de usuarias de DHEA al 0.50% intravaginal, con respecto al placebo ($p = 0.0002$ a $p < 0.0001$).

Los esteroides sexuales permanecieron dentro del rango de referencia de las concentraciones posmenopáusicas, al igual que los niveles de DHEA y sus metabolitos. No hubo modificaciones en los parámetros de laboratorio (hemograma, bioquímica en sangre y análisis de orina). Todas las biopsias endometriales mostraron signos de atrofia a los 12 meses.

Los tres efectos adversos más comúnmente informados fueron la secreción en el sitio de aplicación, las infecciones urinarias y las cefaleas.

Discusión y conclusión

Los resultados del estudio demostraron los efectos beneficiosos de la

administración intravaginal de DHEA al 0.50% (6.5 mg) sobre la dispareunia moderada a grave o el dolor asociado con la actividad sexual, algo ya demostrado en una investigación previa de los autores. La mejoría en el puntaje de gravedad de la dispareunia con el fármaco activo fue del 46% a las 12 semanas, en comparación con el placebo. La dosis de DHEA intravaginal al 0.50% también mejoró la sequedad vaginal moderada a grave en un 42%, con respecto al placebo, a las 12 semanas.

La administración intravaginal de DHE no se acompañó de cambios biológicamente significativos en los niveles séricos de esteroides. Las concentraciones de DHEA y sus metabolitos se mantuvieron dentro de los valores posmenopáusicos de referencia, lo cual indica la ausencia de efectos sistémicos.

En conclusión, la administración intravaginal una vez por día de DHEA al 0.50% (6.5 mg) produjo una mejoría clínicamente y estadísticamente significativa en la dispareunia y la sequedad vaginal moderada a grave.

Alternativas farmacológicas para el tratamiento de los fibroides uterinos

Pharmacological alternatives for the treatment of uterine fibroids



Biology of Reproduction
97(3):337-352,
Sep 2017

Ali M, Al-Hendy A
Augusta, EE.UU.

Los fibroides uterinos son una de las lesiones neoplásicas benignas más frecuentes en las mujeres en edad reproductiva, con morbilidad grave y escasas estrategias para su tratamiento.

Introducción

Los fibroides uterinos (FU) o leiomiomas son los tumores monoclonales de músculo liso más frecuentes y benignos, con una prevalencia que alcanza el 80% en mujeres de más de 50 años. Los FU se originan a partir de células miometriales con alteraciones que generan mutaciones somáticas y las convierten en células “iniciadas”. La sintomatología de los FU es variada y comprende sensación de presión en la pelvis y dolor, dismenorrea, dispareunia y constipación, aunque

el síntoma más frecuente es el sangrado menstrual excesivo, que suele provocar anemia por deficiencia de hierro. Además, pueden ocasionar abortos espontáneos, parto prematuro, hemorragia posparto y abrupción de la placenta. Por este motivo, tienen un impacto negativo en la fertilidad femenina: entre el 5% y 10% de las mujeres con infertilidad tienen FU, y son la única causa detectable de este trastorno en el 2.5% de los casos, en los que suelen provocar una recepción endometrial inadecuada del embrión. En la actualidad, la bibliografía

recomienda la extirpación de los FU submucosos (tipo 0) y aquellos que distorsionan la cavidad uterina (tipo 1 y 2) para mejorar los resultados de las terapias de fertilización asistida, aunque se debate respecto de la remoción de los FU intramurales (tipos 3, 4 y 5).

Papel de la progesterona en la patogénesis de los FU

Los estrógenos (E2) y la progesterona (P4) desempeñan un papel en la patogénesis de los FU, comprobado tanto a nivel molecular como

4

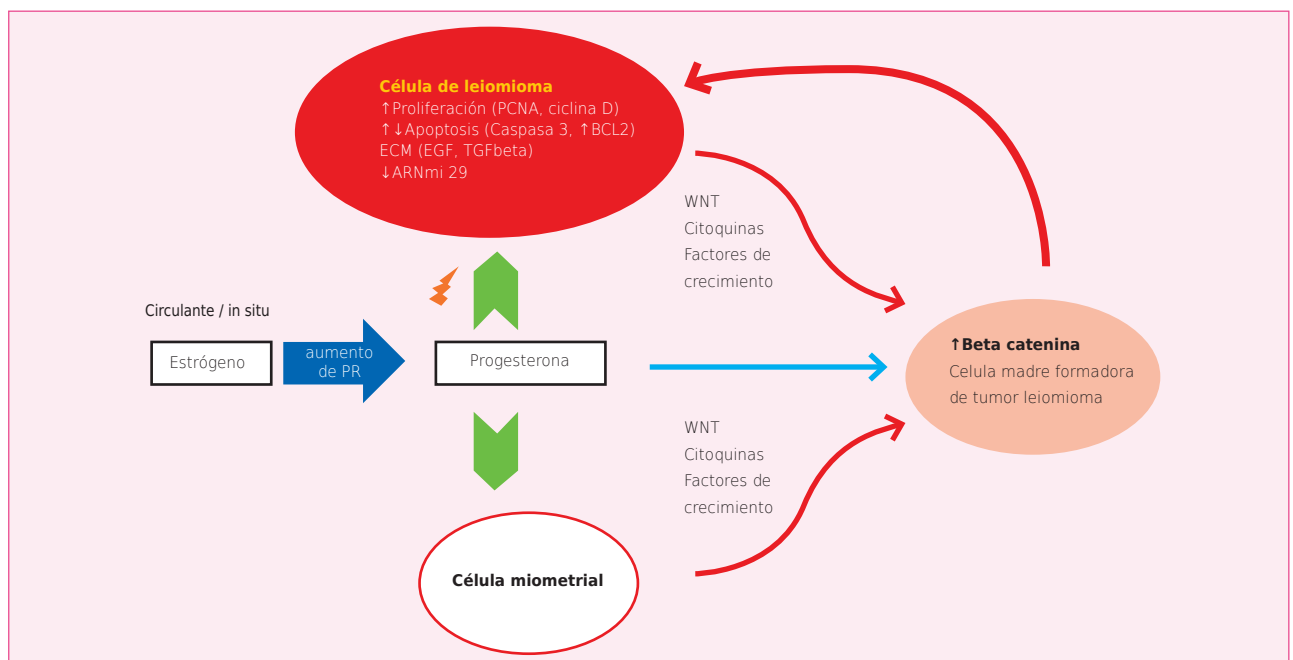


Figura 1. Papel de la progesterona en la fisiopatología de los fibromas uterinos. La progesterona, en respuesta a los estrógenos, afecta diferentes funciones celulares como la proliferación, la apoptosis y el depósito de matriz extracelular, tanto directamente sobre las células fibroides mediante los receptores de progesterona o indirectamente por vía parácrina sobre las células madre fibroides, que originan más células.

PCNA, antígeno nuclear de proliferación celular; BCL2, células de linfoma B tipo 2; ECM, matriz extracelular; EGF, factor de crecimiento epidérmico; TGFβ, factor de crecimiento transformante beta; PR, receptor de progesterona.

epidemiológico. El aumento de estas dos hormonas durante la etapa temprana del embarazo incrementa el tamaño de los FU, mientras que su crecimiento se estabiliza durante las etapas finales y después del parto, debido al aumento en la diferenciación del miometrio y a la remodelación de la matriz extracelular.

Previamente, se consideraba que los FU dependían de los E2 debido a su asociación con la edad reproductiva y con la sobreexpresión de los receptores de estrógenos (RE) alfa y de la enzima aromatasa que poseen estos tumores; además, se hallaron fármacos que reducen la producción de E2, como la hormona liberadora de gonadotrofinas (GnRH), los inhibidores de la aromatasa y los moduladores selectivos de los RE, lo cual reforzaba la teoría. Sin embargo, más recientemente se encontró que los E2 inducen a los receptores de progesterona (RP) A y B y facilitan la acción de sus ligandos en las células blanco. En las células de los FU aumenta la expresión de las isoformas de estos receptores en respuesta al estradiol, en tanto que la expresión de los RE no funcionales disminuye la expresión de los RP en las células de los FU.

Además, la P4 regula la actividad de otras vías de señalización mediante mecanismos extracelulares rápidos y no genómicos debido a su unión con receptores de la membrana.

También se ha demostrado la acción regulatoria de esta hormona sobre los receptores de insulina, el factor de crecimiento epidérmico I y II, el factor de crecimiento similar a la insulina I y II y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas en los FU y en la proliferación celular.

Opciones terapéuticas para los FU

Las pacientes suelen elegir las opciones farmacológicas por sobre las quirúrgicas en el tratamiento de los FU. La razón principal es la preservación del útero para mantener la fertilidad y, también, por motivos psicológicos y personales. La edad, los planes reproductivos y la sintomatología son factores para considerar al momento de elegir un tratamiento, aunque las alternativas farmacológicas son limitadas.

Respecto de las alternativas quirúrgicas, la histerectomía es la principal causa ginecológica de internación. Si bien la remoción de los FU es total, la capacidad de las mujeres de concebir de forma natural

queda anulada y pueden surgir complicaciones relacionadas con el procedimiento.

La miomectomía apunta a la extracción del tumor. También es una cirugía mayor, con riesgos significativos de recurrencia del FU. Además, existe riesgo de formación de adhesiones posquirúrgicas que afectan a la fertilidad. El empleo de radiofrecuencias es muy reciente y existen pocos datos respecto del impacto posterior en la fertilidad. La miomectomía histeroscópica tiene un impacto positivo si se realiza sobre la submucosa intracavitaria.

Se utilizan drogas para el tratamiento de los FU en el caso de que sea necesaria una terapia más conservadora; por ejemplo, en pacientes jóvenes que desean tener hijos en el futuro. Estos fármacos también se emplean antes de la operación para la reducción del volumen del tumor, en tratamientos cortos, aunque se ha evaluado su eficacia a largo plazo.

Tratamiento farmacológico de los FU

Existen numerosas familias de fármacos y combinaciones que pueden emplearse en el tratamiento de los FU: la combinación de anticonceptivos orales y levonorgestrel, los agonistas y los antagonistas de GnRH y los moduladores selectivos del receptor de estrógenos.

La combinación de anticonceptivos orales combinados es la primera elección para el tratamiento de la alteración en el sangrado uterino que provocan los FU. Son fármacos accesibles y seguros, aunque no disminuyen el tamaño del tumor. Los agonistas de GnRH fueron las primeras drogas empleadas para el tratamiento de los FU; uno de los primeros fue el acetato de leuprolida (AL). Estos fármacos se basan en la inducción de hipoestrogenismo porque inhiben la producción de hormonas esteroideas y provocan un estado pseudomenopáusicos. Si bien el AL reduce el volumen de los tumores, provoca sofocos, sequedad vaginal y desmineralización ósea, por lo que los tratamientos no deben durar más de 3 a 6 meses.

Los antagonistas, como cetorelix y ganirelix, se prefieren sobre los agonistas debido a que evitan el efecto inicial sobre los receptores y permiten una mejora más rápida en el sangrado. Sin embargo, no existe información clínica al respecto y su costo es elevado.

Los moduladores selectivos del receptor de P4 (MSRP) son una familia de fármacos de diseño reciente que apuntan al RP y pueden ejercer actividad antagonista o agonista de acuerdo con el tejido objetivo.

Se emplean en la anticoncepción de emergencia, la interrupción del embarazo y el síndrome premenstrual, entre otros. Ejercen un efecto directo sobre las células de los FU sin afectar los niveles de estrógenos séricos, por lo que no deberían observarse síntomas de menopausia o de resorción ósea.

Se evaluaron diversas drogas de esta familia para el tratamiento de los FU, pero el acetato de ulipristal (AU) es el agente más promisorio tanto como adyuvante quirúrgico como para la terapia a largo plazo.

Farmacología del AU

El AU es un esteroide sintético, con actividad antagonista y agonista que depende del tejido. Se une al útero, el cérvix, los ovarios y el hipotálamo. Tiene alta selectividad por el RP, aun superior a la de la P4, y produce apoptosis y disminución de la proliferación celulares por aumento de la actividad de la fosfatasa alcalina, la caspasa 3 y la vía dependiente de las mitocondrias. Además, reduce la expresión de los factores angiogénicos y los depósitos de colágeno de la matriz extracelular al aumentar la expresión de la metaloproteinasas de la matriz. También, aumenta la expresión de la isoforma A del PR, lo que inhibe los efectos mediados por la progesterona en los FU.

Tiene buena biodisponibilidad oral y se elimina principalmente por vía fecal. Es metabolizado por el sistema enzimático citocromo CYP3A4, por lo que su empleo concomitante con drogas inductoras e inhibitoras no se recomienda. Su $t_{\text{máx}}$ es de una hora, con una vida media de 35 a 43 horas, lo que permite administrar una única dosis diaria. Su tasa de absorción depende del pH. Las sales ferrosas administradas en pacientes anémicas no alteran la farmacocinética de este fármaco.

El AU fue aprobado para el tratamiento prequirúrgico de los FU en mujeres en edad reproductiva en dosis de 5 mg diarios durante 3 meses y, posteriormente, se aprobó en dosis de 30 mg como anticonceptivo de emergencia debido a sus efectos inhibitorios sobre la ovulación y la prevención de la implantación.

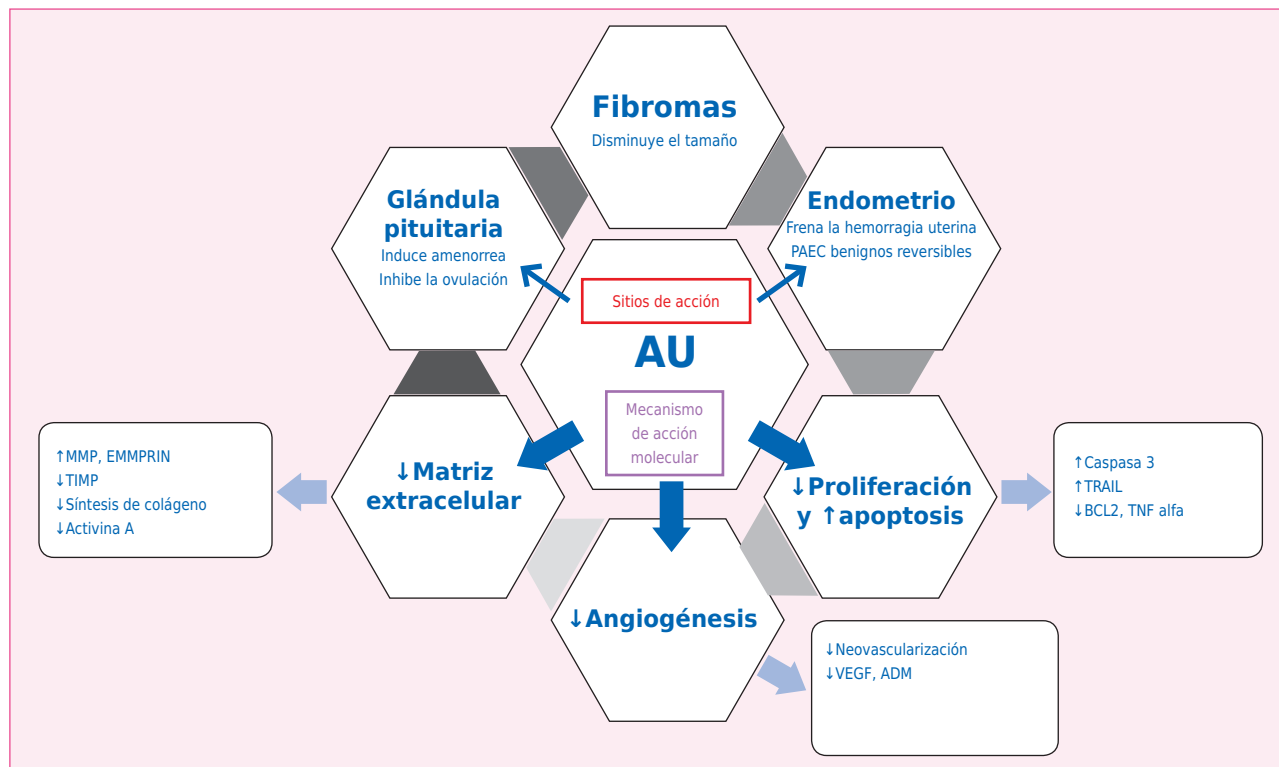


Figura 2. Mecanismo de acción del acetato de ulipristal (AU); se une a la glándula pituitaria, al endometrio y a los fibromas uterinos para ejercer sus acciones mediante la modulación de diferentes marcadores que regulan diferentes funciones celulares como la proliferación, la apoptosis, el depósito de matriz extracelular y la angiogénesis.

PAEC, cambios endometriales asociados con el receptor de progesterona; UPA, acetato de ulipristal; TRAIL, ligando inductor de apoptosis relacionado con el TNF; BCL2, células de linfoma B tipo 2; TNF, factor de necrosis tumoral alfa; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular; ADM, adrenomedulina; MMPs, metaloproteinasas de la matriz; EMMPRIN, inductor de la metaloproteinasas de la matriz; TIMP, inhibidor tisular de metaloproteinasas.

Puede emplearse en el tratamiento quirúrgico de los FU para reducir su volumen, especialmente en los tumores de gran tamaño (> 6 cm), múltiples o de localización poco favorable, como el cérvix. A la semana de la primera administración se observa una reducción significativa en el sangrado y la amenorrea, con aumentos en el nivel de hemoglobina. Además, se mantienen los niveles séricos de estradiol durante el tratamiento; los agonistas de GnRH disminuyen a niveles posmenopáusicos, con efectos adversos asociados con el climaterio. El AU no causa eventos tromboembólicos ni requiere terapia hormonal adicional. Se realizaron varios ensayos clínicos para evaluar la eficacia del AU en el tratamiento de los FU. Los estudios PEARL demostraron que la eficacia del AU se mantiene incluso después de terminado el tratamiento, lo

que permite una administración intermitente y a largo plazo. El estudio VENUS evaluó la eficacia del AU en dosis de 5 mg y 10 mg diarios contra placebo. Los objetivos de este estudio fueron la amenorrea y el puntaje de actividad en las mujeres premenopáusicas. Sus resultados fueron promisorios. No se detectaron eventos adversos que requirieran la discontinuación del tratamiento. Respecto de la seguridad, el estudio PEARL señaló eventos adversos en el 57.4% de las participantes (principalmente cefalea y dolor abdominal), pero solo el 3.8% tuvo eventos adversos graves que requirieron la discontinuación. El AU aumenta el crecimiento del endometrio y se producen cambios endometriales asociados con los moduladores de los RP, de carácter benigno. El consenso médico actual señaló que ninguno de estos tumores se debe a hiperplasia o carcinoma

endometrial. El AU parece desempeñar un papel en la prevención primaria y secundaria de los FU basado en su nivel de riesgo caracterizado por la presencia de factores individuales. Existen tres niveles de riesgo: mujeres con FU moderados a graves; mujeres con FU leves y tempranos, que emplearían AU para reducir sus tumores y prevenir la aparición de tumores nuevos; y mujeres sin FU, pero con mayor riesgo. Esto debe validarse en ensayos clínicos diseñados al respecto.

Conclusión

El AU parece la droga de elección para el tratamiento farmacológico por vía oral de los FU sintomáticos. Puede emplearse para la prevención primaria y secundaria de los FU en mujeres presintomáticas o con síntomas tempranos, aunque son necesarios más estudios para establecer la función del AU y otros MSRP en el tratamiento de los FU.

Armodafinilo mejora la fatiga, la calidad de vida y otros síntomas asociados a la transición menopáusica

Armodafinil improves fatigue, quality of Life and other symptoms associated with menopausal transition



Menopause
23(2):209-214,
Feb 2016

Meyer F, Freeman M, Joffe H y colaboradores
Boston, EE.UU.

La fatiga es uno de los síntomas más prevalentes en la perimenopausia y afecta la calidad de vida; sin embargo, está poco estudiado. Se evaluó la eficacia del armodafinilo (aprobado para el tratamiento de la fatiga asociado a otras condiciones clínicas) en el tratamiento de la fatiga asociada a la transición menopáusica.

Introducción y Objetivos

Junto con los sofocos, la fatiga es uno de los síntomas menopáusicos más prevalentes; afecta alrededor del 50% de las mujeres que transitan esta etapa y se relaciona fuertemente con una disminución de la calidad de vida. Si bien se han estudiado ampliamente otros síntomas de la perimenopausia, la fatiga no relacionada con otras condiciones clínicas, como el insomnio y la depresión, ha sido escasamente investigada.

El armodafinilo es un estimulante del sistema nervioso central que genera desvelo y posee eficacia probada para el tratamiento de la fatiga asociada a narcolepsia, a apnea obstructiva del sueño y a los trastornos por turnos de trabajo nocturnos, entre otros. El objetivo del presente estudio fue investigar los efectos de armodafinilo sobre la fatiga y la calidad de vida en mujeres perimenopáusicas que experimentan fatiga relacionada con la menopausia.

Pacientes y Métodos

Ensayo clínico realizado entre los años 2011 y 2013. Incluyó mujeres de 40 a 65 años, perimenopáusicas o posmenopáusicas, que estuvieran experimentando fatiga asociada a reducción de la calidad de vida. Se consideraron criterios de exclusión las mujeres con fatiga asociada a otras causas, como depresión mayor, insomnio moderado a severo, apneas del sueño, narcolepsia, turnos de trabajo nocturno, trastorno bipolar o psicosis, fatiga secundaria a problemas médicos, consumo de sustancias o estimulantes, alcoholismo, ideación suicida, embarazo o lactancia, uso

actual o reciente de terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos o medicación prescrita para sofocos o para trastornos psiquiátricos, anomalías clínicamente significativas en análisis de sangre o contraindicaciones cardiovasculares para el uso de armodafinilo. Se realizaron procedimientos de rastreo y un registro diario de los sofocos, con información sobre la severidad y la frecuencia del síntoma por la mañana y por la tarde, desde 1 semana previa al comienzo del estudio hasta su finalización. Primeramente se efectuó un ensayo abierto durante 4 semanas, período durante el cual se administró armodafinilo, en dosis crecientes. La dosis de inicio fue de 50 mg/día, que se aumentó en 50 mg cada 2 días, hasta alcanzar la dosis máxima de 150 mg/día que se mantuvo hasta el final del período; en caso de intolerancia se reducía la dosis a 100 mg/día. Luego de esta etapa, se pasó a una fase de interrupción, de 2 semanas de duración, con asignación aleatorizada (1:1), a doble ciego, durante la cual se mantuvo el tratamiento con armodafinilo en la misma dosis o se indicó placebo. Se evaluaron los efectos adversos del fármaco.

Para determinar si la fatiga estaba asociada a la perimenopausia se tuvo en cuenta un informe del paciente que indicara el comienzo de este síntoma durante la transición menopáusica o la posmenopausia temprana y/o la presencia de 2 o más sofocos por día en las semanas previas, confirmado por el registro diario de 1 semana anterior al comienzo del estudio.

Se utilizaron diversos criterios para valorar las distintas variables. La transición menopáusica o la perimenopausia se determinó según la definición de los estadios del *Reproductive Aging Workshop*. Las pacientes debían presentar un puntaje ≥ 4 en el *Brief Fatigue Inventory* (BFI), en el cual un valor de 4 a 6 se considera fatiga moderada y un valor de 7 a 10, fatiga importante. Además, un médico completó la *Clinical Global Impression Scale for Fatigue* para establecer la gravedad de la fatiga y el nivel de mejoría. La reducción de la calidad de vida relacionada con los síntomas físicos de la menopausia se estableció en presencia de un puntaje ≥ 3 en el dominio físico del *Menopause Specific Quality of Life* (MENQOL). La presencia de depresión se valoró con el *Patient Health Questionnaire - 9* (PHQ-9), el insomnio con el *Insomnia Severity Index* (ISI), el sueño excesivo con la *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), la ansiedad con el *Symptom Checklist 10 Anxiety Items*, y la función cognitiva con la *Brown Attention Deficit Disorder (BADD) Scale* y con el *Cognitive and Physical Functioning Questionnaire*. El dolor se estimó con la escala *Pain Intensity, Interference with Enjoyment of Life, Interference with General Activity* (PEG).

Los criterios principales de valoración fueron la fatiga y los síntomas físicos menopáusicos relacionados con la calidad de vida. Estos se analizaron con la prueba no paramétrica de Wilcoxon de rango firmado.

Para determinar los efectos beneficiosos de armodafinilo se

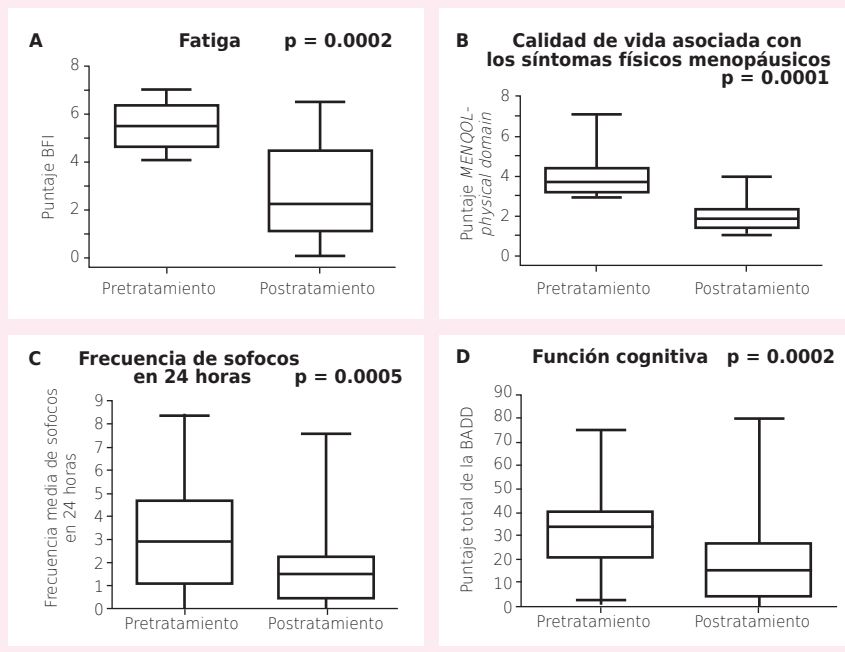


Figura 1. Gráficos correspondientes a (A) *Brief Fatigue Inventory* (BFI), (B) *Menopause-Specific Quality of Life - physical domain* (MENQOL), (C) frecuencia de sofocos en 24 horas y (D) *Brown Attention-Deficit Disorder Scale* (BADD) correspondiente al autoregistro de la función cognitiva. Los gráficos muestran los valores correspondientes a la mediana y al rango intercuartílico (5%-95%), y los valores extremos antes y después de 4 semanas de tratamiento abierto con armodafinilo. Los valores P representan el cambio en cada síntoma, evaluado mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon.

valoraron los cambios en el puntaje BFI y en el MENQOL al inicio y al final del ensayo. Se realizó un análisis similar en cuanto a los sofocos, la calidad de vida global, la depresión, la ansiedad, los síntomas cognitivos subjetivos y el dolor.

Los criterios secundarios de valoración fueron los efectos de la discontinuación de armodafinilo en la recurrencia de la fatiga y en la reducción de la calidad de vida. Para valorarlos se consideraron los puntajes BFI y MENQOL al comienzo y al final de la etapa de ensayo aleatorizado a doble ciego con armodafinilo o placebo.

Se analizó la correlación entre los cambios en el BFI y las otras variables por medio del coeficiente de correlación de Spearman no paramétrico. Se consideró un nivel de significancia para todas las pruebas estadísticas del 5%.

Resultados

Veinte mujeres completaron el estudio. La edad media fue de 53.5 ± 4.4 años. El 30% eran perimenopáusicas, el 45% posmenopáusicas de manera natural y el 25% restante posmenopáusicas por causa quirúrgica. La dosis media de armodafinilo utilizada fue de 120 mg/día. El puntaje BFI basal medio fue de 5.5 (SD: 0.93), que indica fatiga moderada. La mediana de la duración de la fatiga al comienzo

del estudio fue de 24 meses (rango intercuartilo [IQR]: 14.5 a 48.0). El puntaje MENQOL dominio físico fue de 3.9 (SD: 1.0), que revela un déficit de la calidad de vida moderado relacionado con los síntomas físicos de la menopausia.

Con la administración de armodafinilo, la mediana del puntaje del BFI disminuyó un 57.7%, de 5.2 (IQR: 4.6 a 6.2) a 2.2 (IQR: 1.1 a 4.4); $p = 0.0002$, mientras que la mediana del puntaje del dominio físico del MENQOL se redujo en un 51.3%, de 3.9 (IQR: 2.3 a 4.8) a 1.9 (IQR: 1.3 a 2.7); $p = 0.0001$. Las mejoras en el puntaje BFI se correlacionaron directamente con las mejoras en MENQOL ($r_s = 0.72$; $p = 0.0005$).

El 65% de las participantes demostró mejoría de al menos 2 categorías en la *Clinical Global Impression Scale for Fatigue* y el beneficio se produjo tempranamente en el curso del tratamiento. Solo 1 paciente (5%) empeoró su fatiga mínimamente. La mediana de la frecuencia de sofocos en 24 horas descendió un 48.3%, desde 2.9 (IQR: 1.1 a 4.6) hasta 1.5 (IQR: 0.4 a 2.4); $p = 0.0005$. Los efectos fueron consistentes en los síntomas diurnos y los nocturnos. Estos cambios no se correlacionaron significativamente con las modificaciones en el puntaje BFI ($r_s = -0.14$; $p = 0.59$). Según la escala BADD, se logró un aumento significativo en la función

cognitiva subjetiva global, demostrado en un descenso en el puntaje del 59.2%, desde 38 (IQR: 27 a 53.5) hasta 15.5 (IQR: 5.5 a 25.0); $p = 0.0002$. Se observó, además, una mejoría significativa en la calidad de vida global relacionada con la menopausia, en los síntomas depresivos, en el insomnio y en el sueño excesivo. Sin embargo, no hubo beneficios en cuanto al dolor y a la ansiedad. La mejoría en la fatiga, medida por el puntaje BFI, se correlacionó directamente con la mejoría en la depresión según el PHQ-9 ($r_s = 0.68$; $p = 0.001$), el insomnio según el ISI ($r_s = 0.57$; $p = 0.008$), el sueño excesivo según la ESS ($r_s = 0.58$; $p = 0.008$) y la función cognitiva subjetiva según la BADD ($r_s = 0.49$; $p = 0.03$).

El análisis secundario comparó los efectos de continuar el tratamiento con armodafinilo o con placebo durante 2 semanas. No se observaron diferencias respecto a la recurrencia de la fatiga, a la calidad de vida o a otro síntoma evaluado.

El 80% de las pacientes ($n = 16$) presentaron efectos adversos que podrían deberse al armodafinilo (dificultades para dormir, boca seca, dolor abdominal, cefalea, hipertensión arterial, entre otros). En su mayoría fueron leves. Tres pacientes abandonaron el estudio por efectos adversos (irritabilidad, cefaleas e hipertensión arterial).

Tabla 1. Efectos del tratamiento abierto con armodafinilo durante cuatro semanas sobre los síntomas secundarios en mujeres con fatiga relacionada con la menopausia

	Inicio	Semana 4	p (prueba de Wilcoxon)
Calidad de vida general relacionada con la menopausia (<i>Menopause-Specific Quality of Life</i>)	3.9 (3.4, 4.2)	2.0 (1.6, 2.5)	< 0.001
Depresión (<i>Patient Health Questionnaire-9</i>)	8.5 (6.0, 9.5)	3.0 (1.0, 6.0)	< 0.001
Insomnio (<i>Insomnia Severity Index</i>)	11.0 (5.0, 14.0)	3.0 (1.0, 8.5)	0.001
Ansiedad (<i>Symptom Checklist-10 Anxiety Items</i>)	0.2 (0, 0.4)	0 (0, 0.2)	0.13
Función cognitiva subjetiva (<i>Cognitive and Physical Functioning Questionnaire</i>)	23.0 (20.0, 26.0)	14.0 (12.0, 21.0)	0.001
Somnolencia excesiva (<i>Epworth Sleepiness Scale</i>)	7.0 (0.2, 4.3)	3.0 (1.0, 5.5)	0.001
Dolor (intensidad, interferencia con el disfrute y con las actividades en general)	2.5 (0.2, 4.3)	1.0 (0, 3.0)	0.08

Los valores son expresados como mediana (rango intercuartílico).

Discusión

Si bien la fatiga en la transición menopáusica puede deberse a síntomas que interfieren con el sueño, como los sofocos nocturnos, existe evidencia que sugiere que la misma puede padecerse independientemente de los disturbios del sueño. Los criterios de elegibilidad del presente estudio permitieron seleccionar mujeres con fatiga en el contexto de la perimenopausia, no atribuible a otras condiciones de salud subyacentes. De esta forma fue posible evaluar una población en la cual la fatiga fue el objetivo primario del tratamiento.

Los resultados aportan evidencia preliminar de que armodafinilo consigue mejorar la fatiga, la calidad de vida y otros síntomas relacionados con la menopausia, como los sofocos, el insomnio, el estado de ánimo y las funciones ejecutivas percibidas, pero no posee efectos sobre la ansiedad o el dolor. Aunque no se conoce completamente el mecanismo de acción de esta droga, sus efectos

dopaminérgicos podrían explicar los beneficios sobre la fatiga y sobre el rendimiento cognitivo.

La mejoría en la fatiga se correlacionó con una mejoría en todos los otros síntomas evaluados, excepto con la reducción de los sofocos. Si bien se suponía que armodafinilo podría empeorar el insomnio, lo mejoró. Una breve fase de discontinuación aleatorizada de la droga no produjo un empeoramiento de los síntomas.

Otras investigaciones han demostrado beneficio de armodafinilo para el tratamiento de la fatiga asociada a narcolepsia, apneas obstructivas del sueño, sarcoidosis y VIH/SIDA.

Como fortalezas se destacan la validez interna al excluir pacientes con fatiga por otras causas, el uso de escalas autoadministradas validadas y el rastreo sistemático de los sofocos.

Como limitaciones se notan la ausencia de un grupo placebo de control y el pequeño tamaño muestral.

Debido al escaso conocimiento acerca de la historia natural y la duración de

la fatiga asociada a la perimenopausia, no se puede descartar que la reducción de los síntomas sea por resolución espontánea, independientemente de los efectos del tratamiento.

La observación de que múltiples síntomas asociados a fatiga mejoraron con el fármaco podría reflejar un efecto no específico de la droga o sugerir que la mejoría en la fatiga deriva secundariamente en alivio de otros síntomas relacionados.

Conclusiones

Este ensayo preliminar sugiere un beneficio de armodafinilo sobre la fatiga, la calidad de vida y otros síntomas relacionados con la menopausia. Se requiere de un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo, en una muestra más grande, para confirmar estos resultados. Estudios futuros podrían investigar si armodafinilo sería una alternativa válida a la terapia de reemplazo hormonal o los agentes serotoninérgicos para el tratamiento de los sofocos en la perimenopausia.

⋮ Ventajas de la teriparatida en mujeres posmenopáusicas ⋮ con osteoporosis

Advantages of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis



Journal of Bone and Mineral Research
33(5):783-794,
May 2018

Geusens P, Marin F, Fahrleitner-Pammer A y colaboradores
Maastricht, Países Bajos

El tratamiento con teriparatida se asoció con una disminución del riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave. Dicho efecto se observó en presencia de diferentes características clínicas.

Introducción y objetivos

Hasta el momento, no existe consenso sobre el abordaje más adecuado para la prevención secundaria de las fracturas por fragilidad en pacientes osteoporóticas. En general, la primera línea de tratamiento incluye el uso de bisfosfonatos, en tanto que entre los fármacos de segunda línea se mencionan el zoledronato, el denosumab o la teriparatida. El riesgo de fracturas osteoporóticas aumenta con la edad, la disminución de la densidad mineral ósea (DMO), el uso de glucocorticoides y el antecedente de fracturas. Dichos factores de riesgo influyen sobre el efecto de los fármacos antiosteoporóticos. El estudio *VERtebral fracture treatment comparisons in Osteoporotic women* (VERO) fue llevado a cabo por los autores en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Según los resultados, el tratamiento con teriparatida disminuyó significativamente la incidencia de fracturas vertebrales (FV) y de fracturas clínicas, una combinación entre las FV clínicas y las fracturas no vertebrales (FNV) por fragilidad (FNVF), en comparación con el risedronato. En la presente investigación, los autores utilizaron la información obtenida en el estudio VERO con el objetivo de evaluar si el efecto del tratamiento con teriparatida o risedronato sobre la incidencia de fracturas difiere entre subgrupos de pacientes con determinadas características clínicas iniciales.

Pacientes y métodos

Participaron 1360 mujeres con al menos dos FV moderadas o una FV

grave, y un puntaje T correspondiente a la DMO de -1.5 . Las participantes fueron distribuidas para recibir 20 mg diarios de teriparatida por vía subcutánea, combinados con una dosis oral semanal de placebo o 35 mg semanales de risedronato por vía oral combinados con inyecciones diarias de placebo. El parámetro principal de interés fue la incidencia de nuevas FV observables mediante radiografía. En segundo lugar, los autores evaluaron la incidencia de FV nuevas o empeoradas, de fracturas clínicas, de FNVF y de FNVF graves, de acuerdo con la definición de la *European Medicines Agency*. La FV clínica se definió en presencia de un episodio asociado con síntomas y signos como dorsalgia aguda, dolor localizado específicamente a nivel de una vértebra, asociado con reducción de la movilidad, alivio del dolor con el reposo y flexión dorsal limitada, entre otros síntomas.

El análisis de subgrupos fue llevado a cabo con el fin de evaluar si el resultado del tratamiento difiere según las características de las pacientes. Asimismo, se evaluaron los efectos del tratamiento en subgrupos específicos de pacientes. Los subgrupos se definieron según la cantidad de FV por fragilidad, la gravedad de las FV, la prevalencia de FNV graves, el uso de glucocorticoides y el antecedente de tratamiento con bisfosfonatos, fármacos antiosteoporóticos diferentes de los bisfosfonatos o la ausencia de antecedente de tratamiento farmacológico específico para la osteoporosis. También se evaluó la DMO, la edad, el uso reciente de bisfosfonatos y el antecedente de

FV clínicas durante el último año. La eficacia del tratamiento fue evaluada mediante pruebas de Cochran-Mantel-Haenszel. El estudio de subgrupos fue realizado mediante un análisis de regresión logística.

Resultados

Participaron 1360 pacientes, divididas en dos grupos. El 74.2% de las pacientes completó el estudio. No se hallaron diferencias significativas entre los grupos ante la evaluación inicial de las características clínicas y demográficas. La media de edad fue 72.1 años y el 97.3% de las pacientes eran caucásicas. La prevalencia media de FV fue 2.7. El 89.6% de las pacientes presentaba una FV grave al inicio del estudio. Además, el 36.5% de las mujeres presentó una FV clínica durante los 12 meses anteriores al inicio del estudio, el 28.3% tenía antecedente de una FNV grave y el 55.4% presentaba un puntaje < -2.5 ante la valoración de la DMO. El 43.2% de las pacientes no había recibido tratamiento antiosteoporótico, el 39.3% había recibido bisfosfonatos y el 9.3% estaba medicado con glucocorticoides. El análisis de la incidencia de FV nuevas arrojó un resultado de 5.4% en el grupo tratado con teriparatida y de 12% en el grupo tratado con risedronato. La superioridad significativa del efecto de la teriparatida fue numérica en los subgrupos de pacientes con dos FV, con antecedente de FNV graves, con un promedio de edad de 76.8 años o que habían tenido una FV recientemente. El antecedente de

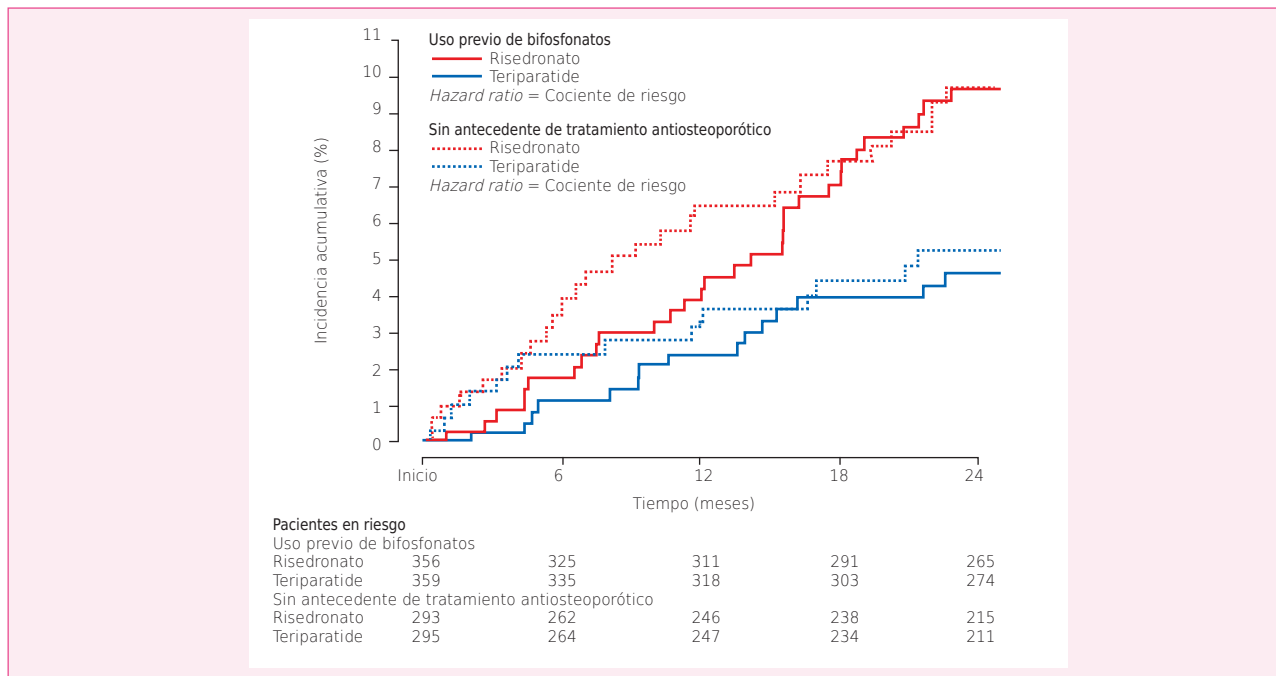


Figura 1. Incidencia acumulativa de la primera fractura clínica (conjunto de fracturas clínicas por fragilidad vertebrales y no vertebrales) según el uso previo de drogas antiosteoporóticas (análisis completo de datos). Los cocientes de riesgo para los pacientes sin antecedente de tratamiento o con antecedente de tratamiento con bifosfonatos favorecieron al teriparatide.

uso reciente de bisfosfonatos no influyó sobre la eficacia general del tratamiento. La disminución del riesgo relativo de FV también fue similar y significativa entre las pacientes con un puntaje menor de -2.5 o de -2.5 al evaluar la DMO.

El efecto del tratamiento fue homogéneo entre los subgrupos de pacientes. No se observaron interacciones significativas, con excepción de un caso. Este último se correspondió con el antecedente de FNV graves y FV por fragilidad. Concretamente, las pacientes con antecedente de FNV graves tuvieron una disminución estadísticamente superior de la incidencia de FV nuevas o del empeoramiento de las FV preexistentes ante la administración de teriparatida. Asimismo, entre las pacientes con una FV clínica por fragilidad reciente, el *hazard ratio* (HR) fue menor en comparación con lo observado entre las mujeres sin dicho antecedente.

El análisis del riesgo de nuevas fracturas clínicas en general, es decir de las fracturas por fragilidad vertebrales y no vertebrales, indicó la superioridad significativa de la teriparatida. La incidencia acumulada fue del 4.8% en el grupo tratado con teriparatida y del 9.8% en el grupo tratado con risedronato. En este caso, el HR entre ambos fármacos fue 0.48. El efecto del tratamiento

fue homogéneo entre los subgrupos de pacientes y no se observaron interacciones significativas entre el tratamiento y ninguno de los subgrupos.

El efecto de la terapia tuvo un patrón similar en comparación con lo hallado para los parámetros principales y secundarios de eficacia. Concretamente, la teriparatida resultó estadísticamente superior, en comparación con el risedronato. La disminución del riesgo de fracturas clínicas fue estadísticamente significativa y similar entre las pacientes con antecedente de tratamiento con bisfosfonatos o con un puntaje menor de -2.5 ante la evaluación de la DMO y la población general de pacientes.

El análisis de subgrupos destinado a evaluar la incidencia de FNVF no arrojó una interacción significativa entre el tratamiento y los subgrupos de pacientes. No se hallaron diferencias significativas entre los tratamientos, aunque se observó una diferencia numérica a favor de la teriparatida, excepto entre las pacientes con una FV. No se registró un aumento del riesgo de FNVF entre las pacientes con antecedente de tratamiento con bisfosfonatos. La disminución no significativa del riesgo fue similar entre las pacientes con dicho antecedente y aquellas que no habían recibido bisfosfonatos.

Discusión

De acuerdo con los resultados obtenidos, los efectos del tratamiento con teriparatida sobre la disminución del riesgo de FV y fracturas clínicas tuvieron lugar en diferentes subgrupos de mujeres con osteoporosis. No se observó heterogeneidad al evaluar el efecto del tratamiento en los diferentes subgrupos de pacientes. El análisis de subgrupos es fundamental si se considera que el efecto de los fármacos antiosteoporóticos puede variar de acuerdo con los factores de riesgo. Según lo informado en estudios anteriores, el reemplazo de los bisfosfonatos por teriparatida puede asociarse con un inicio de acción lento de la segunda droga. También se informó que el reemplazo por teriparatida se relaciona con una disminución de la DMO en huesos con una proporción cortical elevada. No obstante, en coincidencia con lo informado por otros autores, los resultados del presente estudio indicaron que la teriparatida es eficaz para disminuir la incidencia de fracturas en pacientes previamente tratadas con bisfosfonatos. Es posible que la disminución de la DMO observada ante el uso de teriparatida en pacientes que recibían un bisfosfonato no influya sobre el riesgo de fracturas. Los resultados del estudio VERO indicaron que el 12% de las mujeres

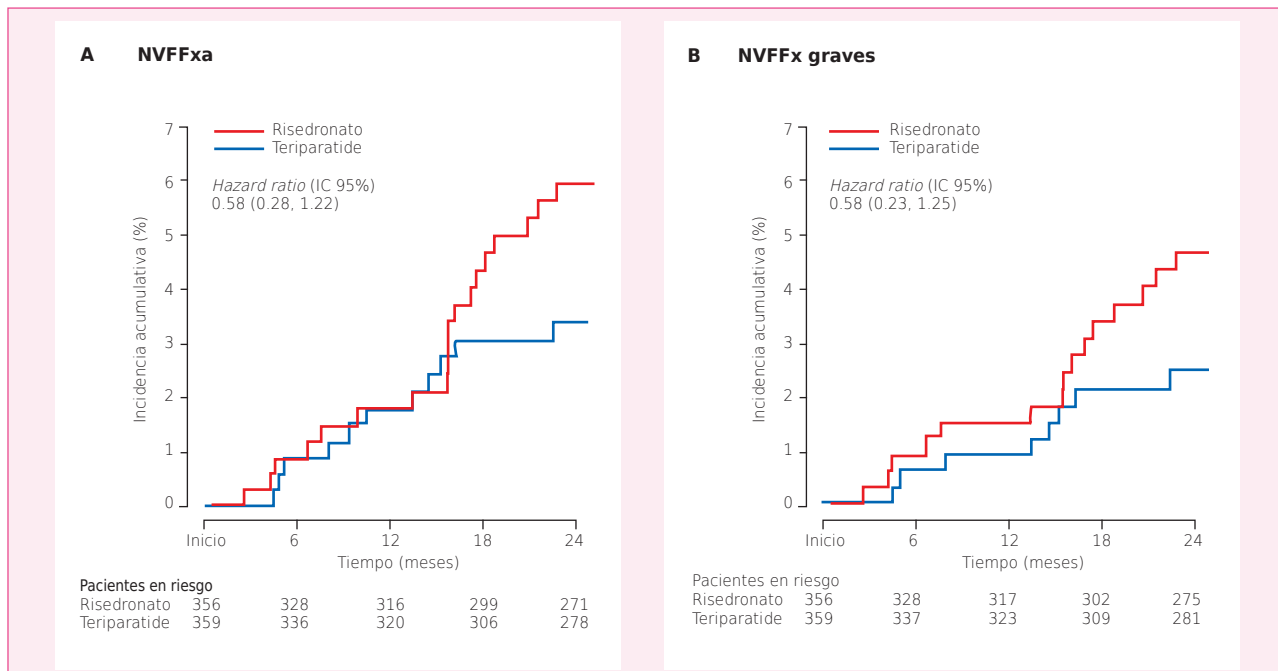


Figura 2. Incidencia acumulativa de la primera fractura por fragilidad (A) y fracturas por fragilidad no vertebrales graves (B) en individuos con antecedente de tratamiento con bifosfonatos (análisis completo de datos). NVFFx = fractura por fragilidad no vertebral. aHip, radio, húmero, costillas, pelvis, tibia y fémur (exclusión de fracturas patológicas).

tratadas con risedronato presentó una nueva FV durante el período de seguimiento, en tanto que el 9.8% tuvo una nueva fractura. La teriparatida puede reducir esta carga residual en pacientes con osteoporosis grave, aun en presencia de diferentes características clínicas. Además, la realización del estudio VERO permitió observar la eficacia antifracturas de la teriparatida en mujeres con riesgo elevado de fractura inminente, es decir, aquellas que habían tenido una FV durante el año anterior al inicio del ensayo.

Mientras que el riesgo de fracturas fue elevado ante el uso de risedronato, las pacientes tratadas con teriparatida presentaron una disminución del riesgo. La teriparatida fue superior en comparación con el risedronato para reducir el riesgo de fracturas clínicas, sin importar el antecedente de FNV.

Estos resultados coincidieron con lo hallado por otros autores. Entre las limitaciones del presente estudio, los autores mencionaron la imposibilidad para detectar interacciones farmacológicas. El diseño del estudio VERO permitió detectar diferencias en los resultados del tratamiento con teriparatida o risedronato, en términos de aparición de nuevas FV. En consecuencia, para observar interacciones entre el tratamiento administrado y el subgrupo de pacientes, se hubieran requerido más participantes. La posibilidad de detectar un efecto terapéutico diferente fue baja en ciertos subgrupos. Además, en algunos subgrupos se incluyeron muy pocas pacientes y, como resultado, los efectos terapéuticos estimados fueron imprecisos. Existen múltiples comparaciones que no fueron

efectuadas a la hora de evaluar la importancia estadística de los resultados obtenidos. Finalmente, no fue posible medir ciertos indicadores de DMO y recambio óseo.

Conclusión

La eficacia de la teriparatida para disminuir el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave fue mayor en comparación con la eficacia del risedronato. Dicho hallazgo se observó en pacientes con diferentes características, al considerar las FV nuevas como las fracturas clínicas. Los resultados se registraron en mujeres con antecedente de tratamiento con bisfosfonatos o que no habían recibido tratamiento alguno. En consecuencia, la teriparatida puede considerarse de utilidad para disminuir el riesgo de fracturas en pacientes osteoporóticas.

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2019
www.siic.com