



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CENTRO DE POSTGRADOS

POSTGRADO EN GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA

Tesis previa a la obtención del
Título de especialista en Ginecología y Obstetricia

EFICACIA DE VENLAFAXINA COMPARADA CON FLUOXETINA EN EL
TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES Y DEPRESIVOS DEL
CLIMATERIO

Autor: Md. Roberto Carlos Arpi Rivera

Director: Dr. Fabián Darío Dután Villalta

Asesor: Dr. Carlos Eduardo Arévalo Peláez

Cuenca – Ecuador

2016



RESUMEN

Introducción: el objetivo de este estudio fue demostrar la eficacia de Venlafaxina comparado con Fluoxetina para disminuir los síntomas vasomotores y depresivos del climaterio.

Metodología: se realizó un ensayo clínico controlado aleatorizado, para comparar la eficacia de Venlafaxina que fue administrada a 30 pacientes comparado con la administración de Fluoxetina administrada a 30 pacientes. Se compararon los grupos de acuerdo a edad, número de gestas, edad de inicio de la menopausia y de los sofocos, frecuencia y duración de los sofocos. Para valorar la eficacia se utilizó la escala Menopause Rating Scale y la escala Physical Health Questionnaire – 9, para valorar los síntomas vasomotores y depresivos respectivamente.

Resultados: Los grupos de estudio fueron comparables de acuerdo a ocupación, estado civil, edad, número de gestas, edad inicio de la menopausia, edad de inicio de los sofocos, frecuencia de sofocos y duración. Los promedios observados con la escala “Menopause Rating Scale” son más bajos en las pacientes que tomaron Venlafaxina, siendo más evidente mientras mayor es el tiempo de tratamiento. Según los dominios se observaron diferencias significativas en el dominio somático y urogenital, no hubo diferencias en el dominio psicológico. Los síntomas depresivos evaluados con la escala “Physical Health Questionnaire” fueron menores en las pacientes que tomaron Venlafaxina, la mayoría presentó síntomas mínimos comparados con las pacientes del grupo que recibió fluoxetina.

Conclusiones: La venlafaxina es un tratamiento eficaz para disminuir los síntomas vasomotores y depresivos en el climaterio, sobre todo es una alternativa cuando el tratamiento hormonal está contraindicado.

Palabras claves: VENLAFAXINA, FLUOXETINA, CLIMATERIO, SINTOMAS VASOMOTORES, DEPRESION.



ABSTRACT

Introduction: The aim of this study was to demonstrate the effectiveness of venlafaxine compared with fluoxetine to decrease the symptoms of menopause depressive vasomotor and.

Methodology: We carried out a randomized controlled clinical trial to compare the effectiveness of venlafaxine which was administered to 30 patients compared with the administration of fluoxetine administered to 30 patients. We compared the groups according to the age, age at menopause, number of gravida, Age of onset of hot flushes, frequency and duration of hot flushes. To assess the effectiveness was used the scale (Menopause Rating Scale) and the scale "Physical Health Questionnaire" to evaluate the symptoms of menopause and depressants respectively.

Results: The study groups were comparable in accordance with the occupation, marital status, age, gestational age, number of gravida, age of beginning of the menopause, Age of onset of hot flushes, frequency of hot flushes and duration. The averages with the scale "Menopause Rating Scale" are lower in the patients taking venlafaxine, the effect is more evident as the longer the time of treatment. According to the domains significant differences were observed in the somatic and urogenital domain, there were no differences in the urogenital domain. The depressive symptoms evaluated with the scale "Physical Health Questionnaire" were lower in the patients taking venlafaxine, most presented minimal symptoms compared with the patients in the group that received fluoxetine, and approximately half were maintained with minor depression and a patient with mild depression.

Conclusions: The venlafaxine is an effective treatment to reduce the symptoms of depression in the vasomotor and climacteric, above all is an alternative when the hormonal treatment is contraindicated.

Keywords: VENLAFAXINE, FLUOXETINE, CLIMACTERIC, DEPRESSION, VASOMOTOR SYMPTOMS.



Índice

	Página
RESUMEN.....	2
ABSTRACT	3
CAPÍTULO I.....	10
1.1 INTRODUCCIÓN	10
1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	11
1.3 JUSTIFICACIÓN	12
CAPÍTULO II.....	13
2. FUNDAMENTO TEÓRICO	13
CAPÍTULO III.....	26
3.1 HIPÓTESIS	26
3.2 OBJETIVO GENERAL	26
3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	26
CAPÍTULO IV	27
4.1 Tipo de estudio	27
4.2 Área de estudio.....	27
4.3 Población de estudio.....	27
4.4 Muestra.....	27
4.5 Tamaño de la muestra	28
4.6 Asignación de las pacientes al estudio	28
4.7 Variables.....	28
4.9 Matriz de variables.....	29
4.10 Criterios de inclusión y exclusión	30
4.11 Procedimientos e instrumentos para la recolección de datos	30
4.12 Plan de análisis.....	32
4.13 Aspectos éticos.....	32
CAPÍTULO V	33
5. Resultados	33
CAPITULO VI	42
6.0 DISCUSIÓN.....	42



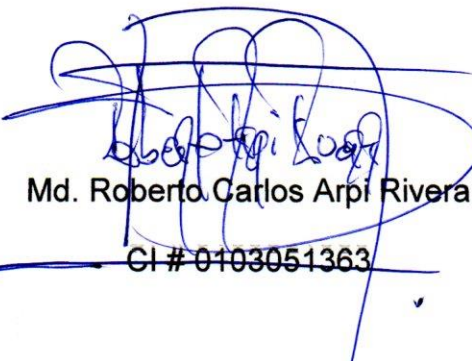
CAPÍTULO VII	45
7.1 Conclusiones	45
7.2 Recomendaciones	46
8.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	47
9.0 ANEXOS.....	52



RESPONSABILIDAD

Yo, Md. Roberto Carlos Arpi Rivera, autor de la tesis “**EFICACIA DE VENLAFAXINA COMPARADA CON FLUOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES Y DEPRESIVOS DEL CLIMATERIO**” Certifico que todas las ideas, criterios, opiniones, afirmaciones, análisis, interpretaciones, conclusiones, recomendaciones, y demás contenidos expuestos en la presente investigación son de exclusiva responsabilidad de su autor.

Cuenca, 12 de Mayo del 2016



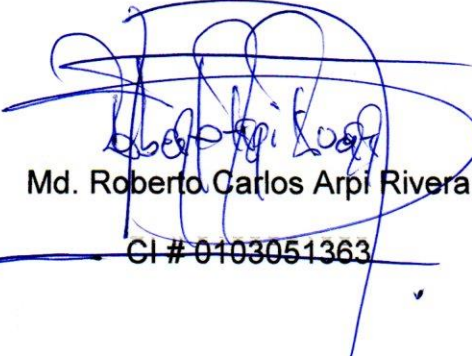
Md. Roberto Carlos Arpi Rivera
CI # 0103051363



DERECHO DE AUTOR

Yo, Md. Roberto Carlos Arpi Rivera, autor de la tesis “**EFICACIA DE VENLAFAXINA COMPARADA CON FLUOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES Y DEPRESIVOS DEL CLIMATERIO**” reconozco y acepto el derecho de la Universidad de Cuenca, en base al Art. 5 literal c) de su Reglamento de Propiedad Intelectual, de publicar este trabajo por cualquier medio conocido o por conocer, al ser este, requisito para la obtención de mi título de Especialista en Ginecología y Obstetricia. El uso que la Universidad de Cuenca hiciera de este trabajo, no implicará afección alguna de mis derechos morales o patrimoniales como autor.

Cuenca, 12 de Mayo del 2016



Md. Roberto Carlos Arpi Rivera
CI # 0103051363



AGRADECIMIENTO

El más sincero de los agradecimientos a Dios que es el Creador de todas las cosas en el universo, para mis Padres; por todas y cada una de sus palabras que calaron en lo más profundo de mi corazón, a mis hermanas y hermanos, por su invaluable e incondicional apoyo; a mis profesores y maestros por las enseñanzas impartidas, a mi Director de Tesis, que sin su ayuda hubiese sido imposible concluir este trabajo.

Md. Roberto Carlos Arpi Rivera



DEDICATORIA

Para ti, Priscila; por sentirte en mis venas como Dios en los ríos a cada paso que doy, por ser como un destello de cristal en la más densa oscuridad; mi vida te pertenece.

Para José Julián, María Emilia y Amanda Sofía; estrellas en el firmamento que iluminan nuestra existencia.

Md. Roberto Carlos Arpi Rivera



CAPÍTULO I

1.1 INTRODUCCIÓN

La mayoría de las mujeres verán afectada su salud en el período climatérico, ya sea por sintomatología que deteriora su calidad de vida o por la aparición de enfermedades crónicas que afectan sus expectativas de vida, por lo que mejorar los estilos de vida y aplicar terapias farmacológicas y entre estos los inhibidores de la receptación de serotonina y noradrenalina son tratamientos efectivos.

Los síntomas más precoces y característicos del período climatérico son los síntomas vasomotores, los cuales se producen por la pérdida intermitente del control vasomotor por la falta de retroalimentación negativa del estradiol sobre el hipotálamo. (1)

La clínica vasomotora suele comenzar en la peri menopausia, alcanzando su pico máximo en los primeros 2 años de la posmenopausia y desaparece de forma gradual con los años, afectan al 75-85 % de las mujeres, pueden continuar durante más de 1 año en la mayoría de las mujeres y por más de 5 años en el 10 %. En los países occidentales entre un 45-54% de las mujeres refiere síntomas vasomotores de intensidad variable en los primeros años de la posmenopausia. (2)

1.2 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La experiencia de climaterio es diferente para cada mujer y entre mujeres de diferentes culturas o procedencias. La menopausia no es el final de la vida, sino el comienzo de una etapa que ocupa casi la tercera parte de la vida femenina. De ésta manera los síntomas vasomotores que afectan a la mayoría de pacientes climatéricas lo hacen en grados variables. En tales condiciones el profesional de la salud debe tener un conocimiento que abarque desde los principales síntomas y signos del climaterio, los factores de riesgo en esta etapa, así como en la conducta terapéutica que se debe tener en cuenta para su adecuado manejo.



Diversos estudios realizados en la actualidad han permitido establecer que los inhibidores de la recaptación de serotonina son eficaces y ayudan a reducir la intensidad de los síntomas vasomotores presentes en ésta etapa de la vida.

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 Women's Health Initiative (WHI) (2002) y la reacción negativa que esto trajo consigo, muchos médicos y mujeres reconsideraron la terapia hormonal.

De esta manera se han publicado trabajos en los cuales la utilización de inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina ha demostrado una eficacia en cuanto a la reducción de los síntomas vasomotores y depresivos; constituyendo una alternativa válida en cuanto a su tratamiento se refiere.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Es más eficaz el tratamiento con venlafaxina comparado con el tratamiento con fluoxetina para la disminución de los síntomas vasomotores y depresivos en el climaterio?



1.3 JUSTIFICACIÓN

Uno de los desafíos actuales consiste en diferenciar las mujeres que deben recibir Terapia Hormonal de Reemplazo (TRH) de las que no. Además, es sabido que según las evidencias actuales dicho tratamiento presenta bajos índices de aceptación y cumplimiento por parte de la población femenina, además del elevado índice de abandono precoz a dicho tratamiento.

Sería engañoso pensar que toda paciente postmenopáusica climatérica sería candidata al empleo de TRH, ya que, en muchas de ellas, está contraindicada y en otras, los riesgos superarían a los beneficios. No obstante, existen otras alternativas farmacológicas, en donde diversos estudios demuestran la eficacia de los denominados inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina.

Por ello, se creyó razonable realizar la presente investigación apoyado en diferentes estudios que demuestran la eficacia de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y noradrenalina sobre los síntomas vasomotores y depresivos. Existen cada vez más evidencias que muestran que la norepinefrina y la serotonina están relacionadas con la comunicación y modulación de la homeostasis en el control de la temperatura del hipotálamo, cuyo mecanismo vendría a regularizarse con dicha terapia farmacológica; ofertándose así una alternativa eficaz y segura a toda paciente portadora de síndrome climatérico. (3)



CAPÍTULO II

2. FUNDAMENTO TEÓRICO

El climaterio es una etapa de la vida en la mujer que forma parte del proceso natural de envejecimiento que se caracteriza por el cese de la secreción hormonal ovárica, dando lugar a cambios que afectan el aparato urogenital, sistema cardiovascular, óseo, entre otros. La FIGO define el climaterio como el período de tiempo que se extiende desde la madurez hasta la senectud. Esta transición corresponde al período de declinación de la función ovárica que por lo general se manifiesta clínicamente durante los 2 a 5 años que rodean a la menopausia. La menopausia debiera ser considerada un estado de deficiencia hormonal. (4)

El término de perimenopausia se refiere al periodo de tiempo que precede a la última regla y a los doce meses posteriores, y posmenopausia para todos los años que siguen tras la última regla. Climaterio viene del griego "**klimakter**", en latín "**climacter**" que significa escalera, peldaño, escalón en la vida de una persona, momento difícil de superar, ya que constituye una etapa del desarrollo de la mujer que marca la transición entre la edad adulta y la vejez. Se lo puede dividir de la siguiente manera: los primeros diez años (35 a 45) en climaterio temprano, los segundos diez años (45 a 55) en climaterio perimenopáusico, y los últimos diez (55 a 65) en climaterio tardío. En el climaterio sucede el último sangrado menstrual al cual médicamente se le llama menopausia, la Organización Mundial de la Salud (OMS) define a la menopausia como el cese permanente de la menstruación, tras un periodo de 12 meses consecutivos de amenorrea, sin otra causa aparente patológica ni psicológica. El término menopausia deriva del griego "men" = mes y "pauis" = cese. La mujer que entra en la menopausia pasa de tener niveles de estradiol cercanos a 150 pg/ml hasta tener por debajo de 20 pg/ml con aumentos de FSH y algo menos de LH de 80 y 50 UI/l respectivamente tras la menopausia. Normalmente se utiliza este término como calificativo para las mujeres, pero es incorrecto, ya que la menopausia es solo un instante en el cual ocurre la última menstruación. (5)



Por lo tanto el climaterio es un período en la vida reproductora de la mujer que se caracteriza por la desaparición de las menstruaciones, la pérdida de la capacidad reproductora, la aparición de signos de desfeminización y de cambios psicológicos, todo esto siendo consecuencia directa de la disminución progresiva de la función ovárica. (6)

El aumento de la esperanza de vida observado en la mujer, producto del proceso de transición demográfica y epidemiológica ha hecho que las molestias climatéricas, adquieran una mayor relevancia sanitaria, planteándose así para el clínico la necesidad del reconocimiento de la fisiopatología del síndrome climatérico, el cual constituye un grupo heterogéneo de síntomas que incluyen no solo bochornos, sino también otros como molestias al corazón, dificultades en el sueño, molestias musculares y articulares, estado de ánimo depresivo, irritabilidad, cansancio físico y mental, ansiedad, sequedad vaginal, problemas con la orina y problemas sexuales. (7)

Las mujeres durante el climaterio pueden presentar un perfil clínico variable ya que las mismas pueden ser asintomáticas o sintomáticas de manera leve a severa. La alteración primaria del sistema endocrino reproductivo tiene lugar con probabilidad en el ovario, el cual muestra disminución de la respuesta a la estimulación por las gonadotrofinas hipofisiarias, lo que conduce a una posterior caída de los niveles de estrógenos. (8)

Hacia el final de la cuarta década de la vida, los ovarios se tornan cada vez menos sensibles a la estimulación por las gonadotrofinas hipofisiarias y el reclutamiento y estimulación de folículos para completar la madurez se hace cada vez más difícil. (9) A medida que se acerca la menopausia y los folículos primordiales disminuyen, la ovulación se torna irregular y cada vez menos frecuente, hasta que al final se detiene por completo. (10)



Durante los años premenopáusicos, el estradiol, el principal estrógeno circulante, es producido casi por completo por los folículos ováricos que maduran durante cada ciclo y, por consiguiente, deriva principalmente del ovario. (11)

Los niveles de estradiol disminuyen a valores de 25 a 20 pg/mL o menos después de la menopausia y, por consiguiente, la estrona se convierte entonces en el principal estrógeno circulante. (12) La mayoría de los estrógenos presentes en la mujer posmenopáusica derivan de la síntesis extraovárica y extraglandular de estrona en los tejidos periféricos, sobre todo en los tejidos adiposos donde la androstenodiona adquiere la forma aromática por acción de la enzima aromatasa y se convierte en estrona. Así, la mujer delgada posmenopáusica convierte menor proporción de su síntesis diaria de androstenodiona en estrona que la mujer obesa. (13)

Los síntomas vasomotores (sofocos) se encuentran en el 85% de las mujeres posmenopáusicas, por lo general continúan por 2 años. (14)

En los casos sintomáticos pueden tener una severidad tan alta que incida en su calidad de vida, circunstancia que afectará su papel en la sociedad, en la economía y en la salud de la población. Otro aspecto relevante que hay que considerar en esta población es la incidencia de comorbilidades propias de ésta etapa de la vida, ya sea enfermedad cardiovascular, síndrome metabólico y deterioro de la masa ósea. (15)

Los síntomas vasomotores son síntomas comunes y molestos en la mujer, afectan entre el 75-85 % de las mujeres y suelen comenzar antes del cese de la menstruación. La edad mediana de la menopausia en Estados Unidos es de 51.4 años, con límites que varían desde los 48 a los 55 años. Estos síntomas continúan durante más de 1 año en la mayoría de las mujeres y durante más de 5 años en el 10 %. La frecuencia de los síntomas vasomotores varía desde más de un 74% en las mujeres de Europa, 38% en las de Estados Unidos, 36% en las de Canadá, del 50 al 68.9% en las de América Latina y del 22.1 al 63.1% en las mujeres de Asia. En la mayoría de ellas la duración de los síntomas oscila entre los 6 meses y los 5 años. (16)



Los síntomas vasomotores se presentan de manera intempestiva ya sea en el día o en la noche como episodios transitorios de enrojecimiento o rubor que se inicia en la porción superior del tórax y se extiende al cuello y cara, acompañándose con sensación de calor corporal de intensidad variable, escalofríos, ansiedad, trastornos del sueño y palpitaciones. Durante un bochorno se eleva la temperatura de la piel como resultado de la vasodilatación periférica, puede ocurrir un aumento del ritmo cardíaco de 7-15 latidos por minuto y pueden pasar 30 minutos o más para que la temperatura de la piel vuelva a la línea básica. Tienen una frecuencia que oscila desde unos pocos episodios al mes hasta varios en una hora; en cuanto a su duración es de unos pocos segundos a varios minutos con un promedio de 3 a 6 minutos. Su fisiopatología sigue estando deficientemente definida, sin embargo ha sido relacionado con el hipoestrogenismo resultante de la pérdida de la función ovárica folicular. No obstante lo anterior, se sabe que existe una pobre correlación de la severidad y frecuencia de los bochornos con respecto a los niveles séricos de estradiol. Esto sugiere que otros mecanismos que involucran al sistema nervioso central juegan un rol en su etiopatogenia. Verdaderamente existen fuertes interacciones entre los estrógenos, progestinas, andrógenos y neurotransmisores en el sistema nervioso central que podrían explicar la aparición no sólo de los bochornos sino también del síndrome climatérico. Respecto de los bochornos, su etiología sería explicada por una alteración primaria en el *set point* del centro termorregulador en el hipotálamo, donde se ha vinculado a la acción de dos neurotransmisores, la noradrenalina y la serotonina. La noradrenalina fue el primer neurotransmisor vinculado al origen de los bochornos, dado que se ha observado que los niveles plasmáticos de los metabolitos de la noradrenalina se incrementan antes y durante el episodio del bochorno. (17)

Si bien los síntomas vasomotores se manifiestan con el descenso de la concentración de estrógenos en la menopausia, esto no es suficiente para explicar su fisiopatología. (18)

Por lo que es probable que la rápida supresión de los estrógenos, más que el bajo nivel de estrógenos en sí mismo sea la causa inductora del sofoco. (19)



Los estrógenos y la testosterona incrementan la producción de endorfinas y podrían ejercer un efecto modulador sobre la liberación de noradrenalina, ya sea en forma directa o indirecta. (20)

No obstante, la hipótesis de la noradrenalina en el origen de los bochornos ha sido incapaz de dar una completa explicación al fenómeno, es así como se ha planteado otras hipótesis para explicar la aparición de los bochornos y dentro de esto ha adquirido bastante relevancia durante el último tiempo el rol de la serotonina en la etiopatogenia de los bochornos. (21)

Se ha evidenciado en varias ocasiones que los bochornos están accionados por un número de estímulos externos o internos por ejemplo la ansiedad, temperaturas ambiente, cafeína, alcohol, alimento picante, contacto físico, etc. Estos estímulos se pueden considerar como estresores leves que ocasionan incrementos en los niveles plasmáticos de cortisol. En estudios con animales se ha demostrado que estos estresores leves ocasionan un aumento del nivel de corticosterona plasmático y así elevan la temperatura central, lo que nos permitiría explicar el ascenso de temperatura que ocurre previo al episodio de bochorno. (22)

Previamente a explicar la teoría que vincula la serotonina al episodio del bochorno es necesario describir la acción de una sustancia intermediaria conocida como 5-HT modulina. Es un tetrapéptido endógeno que se ha aislado del cerebro del mamífero. Su liberación depende de la existencia de estímulos (estresores internos y externos). Existe importante evidencia respecto de su acción como modulador de la respuesta de la liberación de serotonina durante el estrés. Su efecto, que modula la liberación de serotonina, estaría dado por su acción antagonista no competitiva sobre el autorreceptor 5-HT_{1B}. (23)

Respecto del mecanismo fisiopatológico que vincula la serotonina en la producción de bochornos, podemos señalar que el climaterio conlleva una pérdida de la función ovárica folicular, lo que se traduce en hipoestrogenismo, lo que lleva a una reducción de los niveles de serotonina con sobreexpresión de los receptores 5-HT_{2A}. Bajo estas condiciones, la aparición de estresores tanto internos como externos (café, cigarrillo, sueños, cambios de temperatura, etc.) producirían una fuerte liberación de serotonina y 5-HT modulina en la corteza, hipocampo e hipotálamo.



La liberación de 5-HT modulina favorecería aún más la liberación de serotonina por su acción de bloqueo del autorreceptor 5-HT_{1B}. Puestas así las cosas, tenemos una sobreproducción de serotonina, lo que frente a una sobreexpresión de receptores 5-HT_{2A}, produciría una sobreestimulación de dichos receptores a nivel del hipotálamo, lo cual alteraría el sistema termorregulador, llevando a una reacción de las funciones autonómicas (incremento temperatura corporal y sudor) con el objeto de enfriar el cuerpo. (24)

Sin lugar a dudas en el síndrome climatérico la aparición de los síntomas vasomotores producto de la reacción neurovegetativa trae aparejada las molestias al corazón con dificultad al dormir, lo que necesariamente puede ser un factor que explique las molestias musculares y articulares, ansiedad, irritabilidad, cansancio físico y mental observadas en dichas mujeres. (25)

En cuanto a la sintomatología urogenital que se evidencia en el climaterio debemos recordar que la parte final del aparato urinario se forma en el embrión femenino de la misma estructura que da origen a los genitales externos y depende como éstos de niveles óptimos de estrógenos para mantenerse en buenas condiciones. La ausencia de estrógeno produce una disminución de los estímulos tróficos que lleva a una disminución del tamaño y número de células con una pérdida de la capacidad de división celular.

También afecta al tejido conectivo comprometiendo las fibras elásticas y colágenas. A nivel genital se adelgaza la epidermis y se pierde grasa subcutánea, estos cambios se manifiestan con disminución del volumen vulvar y alteraciones en la región del introito, la vagina se acorta, pierde sus pliegues, disminuye su grosor, la lubricación durante el coito se afecta desencadenando resequedad vaginal; como resultado de esta alteración se produce una pérdida de la capacidad de defensa, debido a la disminución del glicógeno a nivel de las células lo que alcaliniza el pH vaginal, predisponiendo a cuadros repetidos de infección vaginal y urinaria, urgencia urinaria e incontinencia por inestabilidad del músculo detrusor de la vejiga.



Además, el hipoestrogenismo produce pérdida de la capacidad del aparato de sostén del piso pélvico por **debilitamiento del tono muscular del diafragma urogenital** apareciendo de ésta manera diferentes grados de prolapso genital.

El climaterio se caracteriza por ser una etapa en la que se desencadenan una serie de cambios drásticos en los roles sociales de la mujer, ya sea por el crecimiento de los hijos y la salida de estos del hogar (Síndrome de nido vacío) para aquellas mujeres quienes se habían dedicado hasta entonces a ser madres y amas de casa o por haber perdido una parte importante de su vida como mujeres, en el caso de quienes hasta entonces han optado por vivir solas, quizás dedicadas a una profesión o trabajo remunerado; a lo que se agrega el deterioro de su autoimagen corporal y en consecuencia con una sensación de inestabilidad o confusión acerca de la calidad de vida futura que puede esperar tener, por lo que estos sucesos podrían explicar en parte los síntomas depresivos que ocurren en el climaterio. (26)

Se ha reportado que poco más del 40 % de mujeres que se encuentran en la transición a la posmenopausia cursan con depresión de grado diverso y que puede presentarse irritabilidad e inestabilidad emocional, sensación de inadecuación y nerviosismo. El climaterio constituye una situación nueva que la mujer tiene que afrontar, la cual no se encuentra exenta de interrogantes e inseguridades.

Todos estos eventos junto con bajos niveles de estrógenos proporcionan un marco bioquímico para el posible desarrollo de síntomas depresivos. Desde hace ya algún tiempo está demostrado que el estrógeno no sólo cumple funciones endocrinas en hueso, glándula mamaria, útero, ovarios y el sistema cardiovascular, sino que también actúa en las neuronas del sistema nervioso central (SNC). Se ha documentado su acción sobre los sistemas adrenérgico, serotoninérgico y colinérgico.



En el SNC se han identificado dos receptores específicos (receptores estrogénicos, ER, tipo α y β) ubicados en diversos lugares (amígdala medial, hipocampo y sistema límbico). Los estrógenos intervienen de ésta manera en la síntesis de la enzima triptófano-hidroxilasa (T-H), **paso importante en la síntesis de serotonina** y en la disminución de la síntesis del transportador para la recaptación de serotonina (TRS).

El efecto de los estrógenos por lo tanto es agonista sobre la actividad serotoninérgica; aumentan el número de receptores, transportadores e inhiben la recaptación de serotonina. Este es el motivo por el cual los psicofármacos que intervienen en estas vías, particularmente los antidepresivos del grupo de los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, entre otros, están indicados y son una alternativa válida de gran utilidad demostrada en muchos estudios clínicos para el tratamiento de los síntomas depresivos.

En relación a la Terapia Hormonal (TH) no debe considerarse como un régimen único ofrecido a una mujer estándar; los beneficios y riesgos varían según las características de cada paciente, en la que los riesgos pueden ser minimizados y los beneficios maximizados, por lo que la terapia se debe individualizar. Está justificado su uso en mujeres menores de 60 años sanas o dentro de los 10 años posteriores a la menopausia y que carezcan de factores de riesgo. Numerosos son los estudios que han demostrado que la terapia hormonal (TH) no solo es eficaz para el control de los síntomas vasomotores moderados a severos y la atrofia urogenital del climaterio, sino que también presenta efectos preventivos sobre enfermedad cardiovascular, osteoporosis, deterioro cognitivo y cáncer de colon. Sin embargo es importante señalar que la decisión terapéutica en la mujer menopaúsica cambió radicalmente en el año 2004 con los resultados obtenidos en el estudio “*Women’s Health Initiative Trial (WHI)*”, el cual indica que no se debe usar TH con estrógenos sin oposición progestacional en mujeres con útero, ya que aumenta el riesgo de hiperplasia endometrial, que es mayor si se emplean dosis altas. (27)



El riesgo de cáncer mamario es mayor en pacientes con terapia hormonal combinada (principalmente con acetato de medroxiprogesterona por vía oral) con 3 a 5 años de uso. La TH estrogénica simple mostró aumento de riesgo de cáncer de mama a partir del séptimo año de su uso. (28)

La literatura científica disponible que trata el riesgo de cáncer de ovario en pacientes con terapia hormonal es controversial; en ella se acepta que la TH con estrógenos puede asociarse a un pequeño aumento del riesgo de cáncer de ovario de 0.7 por 1000 mujeres durante 5 años de uso, no así con la terapia hormonal combinada.

En mujeres que reciben terapia hormonal después de 10 años de la menopausia el riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa de manera significativa. En pacientes mayores de 60 años la terapia hormonal incrementa el riesgo de enfermedad cerebrovascular. La terapia hormonal se encuentra contraindicada en pacientes con Cáncer de mama, condiciones malignas estrógenodependientes, sangrado uterino anormal de causa desconocida, hiperplasia endometrial no tratada, tromboembolismo venoso idiopático o previo, Enfermedad tromboembólica arterial, cardiopatía isquémica, enfermedad hepática aguda, hipertensión arterial no controlada. Los efectos secundarios de la TH que han sido reportados son: sangrado uterino, sensibilidad mamaria, náuseas, retención de líquidos en las extremidades, migraña. (29)

La evidencia ha mostrado que el uso de la THR, es efectivo en el tratamiento del síndrome climatérico incluyendo la dimensión psicosomática y urogenital; sin embargo sus riesgos han limitado su uso; se concluye por lo tanto; que el balance riesgo/beneficio no justifica el tratamiento hormonal nada más que en los casos estrictamente necesarios. (30)



Esta es la razón por la que se buscan y estudian exhaustivamente nuevos productos terapéuticos con menores efectos secundarios que la terapia hormonal tradicional; siendo uno de estas opciones los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (SSRI), mismos que han demostrado ser efectivos clínicamente en la reducción de los síntomas vasomotores. Este efecto de los SSRI pareciera contradecir la idea del bloqueo de los receptores de serotonina. Sin embargo, en animales de experimentación ha sido demostrado que las propiedades estimulantes de los SSRI actúan como agonistas del receptor 5-HT_{2C}, con una pequeña acción agonista de los receptores 5-HT_{1A}, pero no tendrían ninguna acción agonista del receptor 5-HT_{2A}.

Se ha demostrado que los receptores 5-HT_{2C} y 5-HT_{2A} interactúan funcionalmente. La activación de un receptor ocasiona la inhibición del otro receptor. Así la activación de los receptores 5-HT_{2C} causa un efecto similar de bloqueo en los receptores 5-HT_{2A}. Esto significa que los bochornos son inducidos por hiperactivación de los receptores 5-HT_{2A} y luego al administrar el SSRI, ellos son inhibidos por la concomitante activación de los receptores 5-HT_{2C} que van a inhibir los receptores 5-HT_{2A} reduciéndose de ésta manera los síntomas vasomotores. (31)

Loprinzi CL, Sloan JA, et al, incluyó una muestra de 81 mujeres con antecedentes de cáncer de mama o con mayor riesgo de padecerlo, se procedió a administrar Fluoxetina 20mg por día, mientras que al otro grupo se le administro placebo, por un periodo de tiempo de 4 semanas. El análisis reveló que la frecuencia diaria de los episodios vasomotores disminuyó en el 42% y el 31% con la fluoxetina y el placebo, respectivamente. Conclusión: El efecto de la fluoxetina en el tratamiento de las crisis vasomotoras es modesto.

Ladd y colaboradores, realizaron un estudio abierto en el que se incluyeron a 16 mujeres en fase de climaterio con síntomas vasomotores y con diagnóstico de depresión mayor, fueron tratadas con venlafaxina durante 8 semanas.



En este trabajo se encontró que la venlafaxina disminuyó los síntomas depresivos de forma significativa a las dos semanas de tratamiento; el 75% de las pacientes presentó remisión de la depresión después de las 8 semanas de tratamiento y de igual manera los síntomas vasomotores presentaron una disminución en un 60%, en igual periodo de tiempo. (32)

Ladd y colaboradores, realizaron un estudio abierto en el que se incluyeron a 16 mujeres en fase de climaterio con síntomas vasomotores y con diagnóstico de depresión mayor, fueron tratadas con venlafaxina durante 8 semanas. En este trabajo se encontró que la venlafaxina disminuyó los síntomas depresivos de forma significativa a las dos semanas de tratamiento; el 75% de las pacientes presentó remisión de la depresión después de las 8 semanas de tratamiento y de igual manera los síntomas vasomotores presentaron una disminución en un 60%, en igual periodo de tiempo. (33)

La **venlafaxina** un antidepresivo, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina, utilizado para el tratamiento del trastorno depresivo mayor, trastorno de ansiedad generalizada y en trastornos de ansiedad con depresión. **Usos médicos:** se lo utiliza principalmente para el tratamiento de la depresión, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social, trastorno de pánico y síntomas vasomotores. **Mecanismo de acción:** Funciona bloqueando las proteínas de recaptación de neurotransmisores claves que afectan el ánimo, dejando así más neurotransmisores activos en la sinapsis. Los neurotransmisores afectados son la serotonina y la norepinefrina. En cuanto a su farmacocinética la venlafaxina se absorbe bien hasta el 92% de una dosis oral, se metaboliza en el hígado a través de la isoenzima CYP2D6 a desvenlafaxina (*O-desmetilvenlafaxina*). Las concentraciones estables de venlafaxina y su metabolito se alcanzan en la sangre dentro de 72 horas tras su administración. Los efectos terapéuticos se alcanzan por lo general dentro de 3 a 4 semanas. La principal vía de excreción de la venlafaxina es renal 87%, 5% como fármaco inalterado, 29% como desvenlafaxina y el 53% como otros metabolitos. La vida media de la venlafaxina es 5 ± 2 horas el compuesto para preparaciones de liberación inmediata, 15 ± 6 horas para el compuesto de los preparados de liberación prolongada, 11 ± 2 horas para el metabolito activo.



Sus principales efectos adversos: incidencia de efectos adversos muy frecuentes (**incidencia >10%**) son: cefalea, náusea, insomnio, mareo, trastornos de la eyaculación, sequedad bucal. La incidencia de efectos adversos frecuentes (**incidencia 1-10%**): Estreñimiento, nerviosismo, anorgasmia, impotencia, pérdida de peso. Raro (**incidencia 0,01-0,1%**) efectos adversos incluyen: Trombocitopenia, Tiempo de sangrado prolongado, convulsiones, Síndrome Serotoninérgico.

Venlafaxina está contraindicado en mujeres embarazadas ya que es un medicamento Categoría C, existen pocos estudios bien controlados de venlafaxina en mujeres embarazadas, uno de ellos publicado en 2010 por la *Canadian Medical Association Journal*, sugiere que el uso de venlafaxina duplica el riesgo de aborto espontáneo. En consecuencia, la venlafaxina sólo debe utilizarse durante el embarazo si es estrictamente necesario. Estudios prospectivos no han mostrado malformaciones congénitas estadísticamente significativas. Venlafaxina se excreta por la leche materna, por lo que su uso durante la lactancia está contraindicado. La venlafaxina de liberación normal es químicamente igual a la venlafaxina de liberación prolongada (liberación controlada), ya que ésta distribuye la liberación del fármaco en el tracto gastrointestinal durante un período de tiempo más largo. La fórmula de liberación prolongada tiene una menor incidencia de náuseas como efecto secundario. Varias casas farmacéuticas fabrican dicho medicamento, las presentaciones de Venlafaxina son: comprimidos de 37.5, 50 y 75mg. Cápsulas y cápsulas Retard de 75 y 150mg, respectivamente. (34)

La **fluoxetina** es un antidepresivo de la clase Inhibidor Selectivo de la Recaptación de Serotonina (ISRS). Está indicada para tratar los trastornos depresivos, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), la bulimia nerviosa y el trastorno disfórico premenstrual. Usos médicos: usado para tratar la depresión severa, trastorno obsesivo-compulsivo, bulimia nerviosa, síntomas vasomotores y anorexia.



Su mecanismo de acción al ser un potente de la recaptación de la serotonina en la neurona presináptica, con una acción relativamente más débil sobre la noradrenalina. Esto aumenta la concentración de serotonina en biofase, disminuyendo el recambio de serotonina por estímulo de los autorreceptores 5HT-1A y 5HT-1D. Se absorbe sin inconvenientes por vía oral. El pico de concentración plasmática se produce entre 6 y 8 horas después de su administración. La fluoxetina es desmetilada en el hígado a norfluoxetina, su principal metabolito activo. Se excreta por la orina el 80%, un 2.5% lo hace como en la forma de la molécula original y un 10% como norfluoxetina. El resto son metabolitos conjugados. Con la materia fecal se elimina el 15%. La vida media de la fluoxetina es de 2 a 3 días y la de la norfluoxetina de 7 a 9 días. De igual manera Fluoxetina es un fármaco categoría C, ya que cruza la barrera placentaria, por lo que durante el embarazo no debe ser usado, a menos que los beneficios terapéuticos esperados lo justifiquen, sobre todo durante la última etapa del embarazo y en los momentos previos al parto. Se excreta en la leche materna por lo que está contraindicado durante la lactancia. A largo plazo hace al paciente más propenso a sufrir de hipertensión, ya que la fluoxetina es un vasoconstrictor e incrementa el riesgo de sufrir infarto de miocardio. Como inhibidor de la recaptación serotonina causa somnolencia, ataxia, resequedad en la boca y garganta, enrojecimiento de la piel, taquicardia, retención urinaria, estreñimiento, pérdida de la memoria a corto plazo, confusión, disfunción eréctil y eyaculación retardada. En cuanto a su presentación existen comprimidos y cápsulas que contienen Clorhidrato de Fluoxetina equivalente a 20mg.

De forma general, el conocimiento de los elementos esenciales del climaterio y la menopausia, así como sus diferentes formas de tratamiento farmacológico, nos permite mirar con optimismo el futuro de las mujeres climatéricas, y confiar en que durante la menopausia es posible mantener una buena calidad de vida. Para esto es imprescindible seguir las pautas orientadas al control de los factores de riesgo que pueden llegar a desencadenar trastornos importantes como realizar ejercicios físicos, suprimir hábitos tóxicos, controlar la obesidad, evitar la hipertensión arterial, controlar el colesterol y los factores de riesgo para la osteoporosis



CAPÍTULO III

3.1 HIPÓTESIS

El tratamiento con venlafaxina es más eficaz que el tratamiento con fluoxetina para disminuir los síntomas vasomotores y depresivos en el climaterio.

3.2 OBJETIVO GENERAL

Evaluar la eficacia de la venlafaxina comparada con la fluoxetina para disminuir los síntomas vasomotores y depresivos en las pacientes menopáusicas que acuden a la consulta externa de Obstetricia del Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca.

3.3 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- 3.3.1 Comparar los grupos de estudio de acuerdo a la ocupación, estado civil, edad, edad gestacional, número de gestas, edad inicio de la menopausia, edad de inicio de los sofocos, frecuencia de los sofocos y duración.
- 3.3.2 Analizar la intensidad de los síntomas vasomotores entre los grupos de tratamiento, al primer, tercer y sexto mes de tratamiento mediante la escala “Menopause Rating Scale” (MRS)
- 3.3.3 Determinar los cambios relacionados con el estado de ánimo entre los grupos de tratamiento mediante la aplicación de la escala “Physical Health Questionnaire - 9” (PHQ – 9, Versión en Español)



CAPÍTULO IV

4. Metodología

4.1 Tipo de estudio

Se trata de un ensayo Clínico Controlado Aleatorizado, para determinar la eficacia de venlafaxina en la reducción de síntomas vasomotores y depresivos en el climaterio.

4.2 Área de estudio

Consulta externa del Hospital José Carrasco Arteaga.

4.3 Población de estudio

Pacientes postmenopáusicas climatéricas que presenten síntomas vasomotores que acudan a la consulta externa del Hospital José Carrasco Arteaga.

4.4 Muestra

El cálculo se hizo en función a comparar dos proporciones. Proporción de pacientes en los que disminuye la sintomatología vasomotora y depresiva en el grupo de fluoxetina (42%) y proporción del grupo con venlafaxina (75%) con las siguientes restricciones para su cálculo:

1. Nivel de confianza: 95%
2. Potencia estadística: 80%
3. Con estos valores el tamaño de muestra es para el grupo de la venlafaxina **30** pacientes y para el grupo de la fluoxetina **30** pacientes, total **60**, cálculo que fue en base al programa EPIDAT 4.0. por lo que se programa trabajar con el doble de la muestra.



4.5 Tamaño de la muestra

El tamaño de la muestra es de 60 pacientes, 30 pacientes asignados al grupo de la Venlafaxina y 30 pacientes asignados al grupo de la Fluoxetina. Sin embargo, durante el transcurso de ésta investigación se produce la salida de 8 pacientes, 4 que pertenecían al Grupo de Venlafaxina y 4 del Grupo de Fluoxetina; dando un total de 68 pacientes que recibieron la terapia farmacológica; éstas vacantes fueron ocupadas por igual número de pacientes que ingresaron al presente estudio para completar el tamaño de la muestra requerido.

4.6 Asignación de las pacientes al estudio

Para la asignación de las pacientes a cada grupo de estudio se utilizó la siguiente tabla de números aleatorios.

[1] Asignación de sujetos a tratamientos:

Datos:

Tipo de grupos a crear:	Grupos de igual tamaño
Número de grupos:	2
Número total de sujetos:	60

Número de los sujetos seleccionados:

Grupo 1						
1	4	5	6	9	10	12
13	16	19	22	24	25	30
32	33	34	35	36	42	43
44	47	48	49	54	55	56
57	59					

Grupo 2						
2	3	7	8	11	14	15
17	18	20	21	23	26	27
28	29	31	37	38	39	40
41	45	46	50	51	52	53
58	60					

4.7 Variables

4.8 Operacionalización de variables

Variable directa: síntomas menopaúsicos y depresivos.

Variable indirecta: tratamiento con venlafaxina y fluoxetina.



4.9 Matriz de variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	INDICADOR	ESCALA
Edad	Período de tiempo comprendido desde el nacimiento hasta la fecha de ingreso	Años cumplidos	Numérica
Residencia	Lugar o domicilio en el que reside	Lugar geográfico	Urbana Rural
Estado civil	Condición de cada persona en relación con los derechos y obligaciones civiles.	Condición de la persona	Soltera Unión libre Casada Viuda Divorciada
Ocupación	Actividad a la que una persona se dedica en un determinado tiempo	Actividad	Ama de casa Profesional Estudiante Artesana Otras
Instrucción educativa	Años escolares aprobados en una unidad educativa	Años de estudio	Ninguna Primaria Secundaria Superior Cuarto nivel
Eficacia de Venlafaxina	La respuesta favorable de la acción del medicamento en la reducción de los síntomas vasomotores y depresivos en el climaterio.	Reducción de los síntomas vasomotores y depresivos	Si No
Eficacia de Fluoxetina	La respuesta favorable de la acción del medicamento en la reducción de los síntomas vasomotores y depresivos en el climaterio.	Reducción de los síntomas vasomotores y depresivos	Si No
Síntomas Vasomotores del Climaterio	Síntomas asociados a una disminución en la producción de estrógenos.	Escala modificada de Menopause Rating Scale	0-4
Síntomas depresivos del Climaterio	Síntomas asociados a una disminución en la producción de estrógenos.	Escala Patient Health Questionnaire (PHQ-9)	0-4



4.10 Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión

- Paciente postmenopáusica que presente síntomas vasomotores y que correspondan a un síndrome climatérico.

Criterios de Exclusión

1. Paciente con terapia de reemplazo hormonal
2. Paciente portadora de síndrome metabólico
3. Paciente con disfunción de la glándula tiroidea
4. Paciente con síndrome ansioso depresivo
5. Paciente que no consienta participar en el estudio
6. Paciente que tenga antecedente de alergia, hipersensibilidad o efectos secundarios comprobados a la venlafaxina o fluoxetina.
7. Índice de masa corporal (IMC) > 30

4.11 Procedimientos e instrumentos para la recolección de datos

1. Aprobación del Comité de Especialidad, Comisión de Investigación y Comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Cuenca, aprobación del Comité de Bioética y Coordinadora Departamental de Gineco-Obstetricia, del Hospital José Carrasco Arteaga.
2. Selección de los grupos:
Grupo 1: pacientes postmenopáusicas climatéricas, en las que se administró venlafaxina.
Grupo 2: pacientes postmenopáusicas climatéricas, en las que se administró fluoxetina.
3. Reclutamiento: a las pacientes seleccionadas, en la consulta externa se les indico en que se fundamenta la investigación, de manera que acepten participar en la misma y contesten las preguntas del formulario de recolección de datos.



4. Firma del consentimiento informado. A las pacientes postmenopáusicas climatéricas que asistan a la consulta externa del Hospital José Carrasco Arteaga, para control médico previa selección y consideración de los criterios de inclusión, el Residente y/o médico tratante de Gineco-obstetricia, les explico en qué radica la investigación de manera concisa y comprensible, indicándole los probables riesgos y beneficios. Previo cumplimiento de las explicaciones suficientes y oportunas, se solicitó a la paciente que firme el consentimiento informado por escrito y en caso de no tener instrucción impregnará la huella digital.
5. Asignación aleatoria: se ejecutó una asignación aleatoria mediante una tabla de números aleatorios para seleccionar a las pacientes a cada grupo según el orden de llegada a la consulta externa.
6. Pasos del procedimiento:
En el grupo de estudio (postmenopáusicas climatéricas que recibieron venlafaxina):

Paso 1. La paciente seleccionada en la consulta al grupo de intervención para administración de venlafaxina se le descargo en el sistema medico AS400 la cantidad de 30 capsulas de 75mg cada una y se realizó un control al primer, tercer y sexto mes. Se le aplico además dos escalas: **Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (Versión en español)** y **Menopause Rating Scale (MRS)**. El medicamento estuvo disponible en la farmacia del Hospital José Carrasco Arteaga en la presentación de venlafaxina capsulas de 75mg, de Laboratorios Ginsberg- Ecuador S.A. Reg: 5787-MAN-05-10.

Paso 2. La dosis administrada fue una capsula de 75mg cada día por el lapso de 30 días.

Paso 3. La medicación fue administrada por la propia paciente en su domicilio, de preferencia a la misma hora, de lunes a domingo, por el lapso de 30 días.

Paso 4. Una vez transcurridos 30 días posteriores a la primera dosis de venlafaxina, la paciente fue citada previamente para realizar una nueva valoración con la utilización de la escala **Patient Health Questionnaire (PHQ-9) (Versión en español)** y **Menopause Rating Scale (MRS)**, en el área de consulta externa del Hospital José Carrasco Arteaga.



Paso 5. En caso de ser necesario se procederá a realizar un reajuste en la dosis del fármaco. En el presente estudio no fue necesario realizar ningún reajuste de la dosis administrada inicialmente.

Paso 6. Transcurridos 90 días posteriores a la primera dosis administrada, la paciente fue evaluada nuevamente mediante las escalas ya mencionadas, determinándose la evolución de su sintomatología. Todos estos datos fueron llenados en un formulario que se encontraba en la ficha de cada paciente por el médico Residente o Tratante de Ginecología.

Paso 7. En el grupo control (postmenopáusicas climatéricas que recibieron fluoxetina): se ejecutaron los mismos pasos que el grupo de intervención, con la única diferencia en la administración del medicamento.

Paso 8. Medición de los resultados: fueron realizados por el autor.

4.12 Plan de análisis

Se utilizó el programa SPSS para el análisis de los datos. Se realizó análisis univariado con estadísticas de tendencia central y de dispersión. Se realizó análisis bivariado utilizando la tabla tetracórica para determinar asociación mediante el chi cuadrado.

También se realizó análisis de varianza, para comparar los promedios de las variables cuantitativas en relación a los promedios de las escalas. Se consideró resultados estadísticamente significativos a valores de $p < 0,05$.

4.13 Aspectos éticos

Para el desarrollo del presente proyecto de investigación, se inició con el consentimiento informado de participación. Se explicó que el desarrollo del estudio, ayudará a evaluar la eficacia del uso de venlafaxina en la disminución de los síntomas vasomotores del climaterio, en comparación con las pacientes climatéricas que utilicen fluoxetina. Participar en este estudio es voluntario y sin costo, teniendo la opción de abandonar el mismo en cualquier momento, sin perder el derecho a los servicios del Departamento de Ginecología y Obstetricia de la institución. Los resultados finales de este estudio serán socializados, pero se mantendrá en absoluta reserva la historia y nombres de las pacientes.

CAPÍTULO V

5. Resultados

Diagrama del Ensayo clínico según la Declaración CONSORT 2010

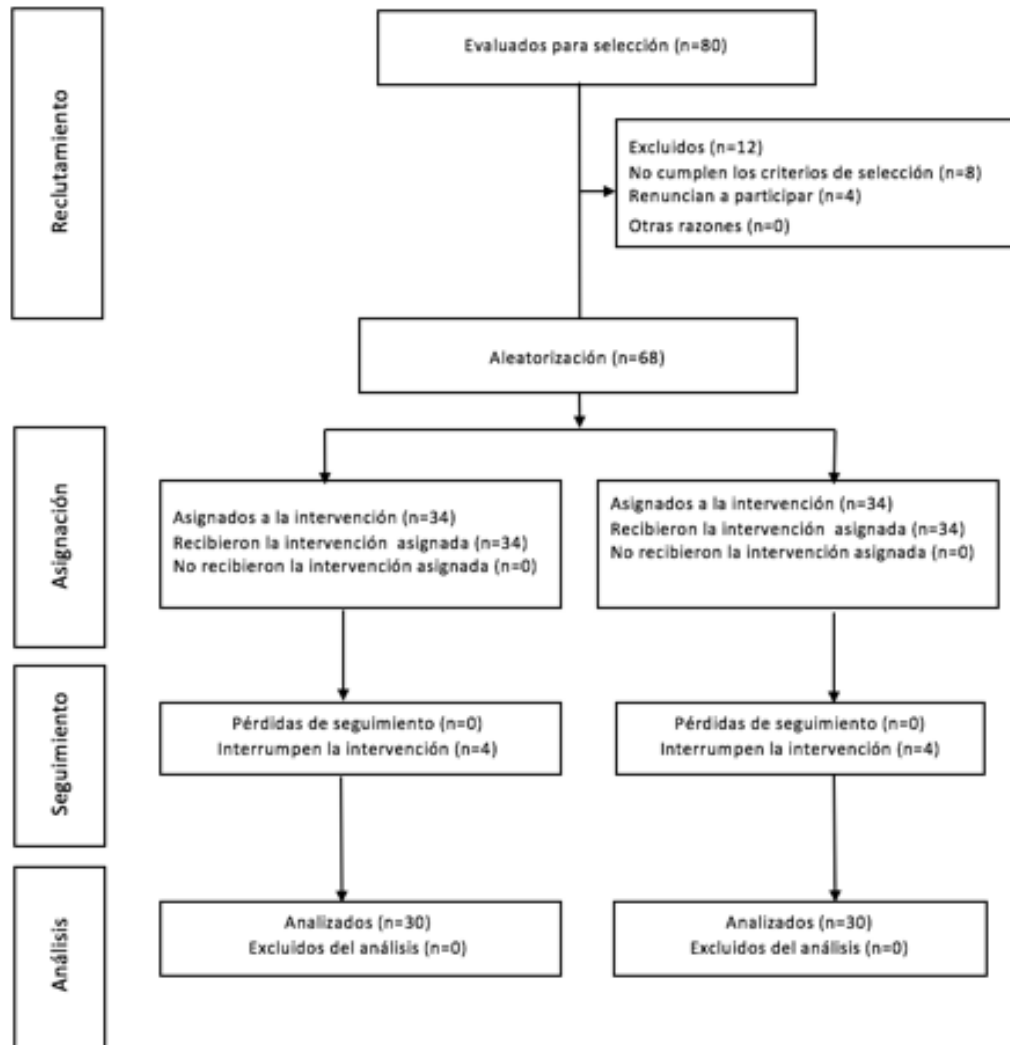


Diagrama de flujo del progreso a través de las fases de un ensayo clínico aleatorizado paralelo de los grupos.



Tabla N. 1

Comparación de los grupos según la ocupación, residencia y estado civil de las pacientes de consulta externa de Ginecología del Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca 2015.

Variable	Tratamiento		Total	Valor P
	Tratamiento A	Tratamiento B		
Ocupación				
QQDD	8 (26,7)	11 (36,7)	19 (31,7)	0,541
Profesional	21 (70,0)	17 (56,7)	38 (63,3)	
Artesana	1 (3,3)	2 (6,7)	3 (5,0)	
Residencia				
Urbana	27 (90,0)	23 (76,7)	50 (83,3)	0,166
Rural	3 (10,0)	7 (23,3)	10 (16,7)	
Estado civil				
Unión libre	0 (0,0)	2 (6,7)	2 (3,3)	0,155
Soltera	2 (6,7)	2 (6,7)	4 (6,7)	
Casada	22 (73,3)	24 (80,0)	46 (76,7)	
Viuda	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (1,7)	
Divorciada	6 (20,0)	1 (3,3)	7 (11,7)	

Fuente: Base de datos

Elaboración: Md. Roberto Arpi.

De acuerdo a la **profesión** de las pacientes, en el grupo que recibió el tratamiento A (Venlafaxina) las mujeres profesionales fueron mayores 21 (70,0%), al igual que las pacientes que recibieron el tratamiento B (fluoxetina) 17 (56,7%).

Las pacientes que proceden del **área urbana** fueron las más numerosas en los dos grupos: tratamiento A 27 (90,0%) y tratamiento B 23 (76,7%).

En cuanto al **estado civil**, las pacientes casadas fueron las más numerosas en el grupo que recibió el tratamiento A 22 (73,3%) y en las pacientes que recibieron el tratamiento B 24 (80,0%).

Los grupos fueron comparables de acuerdo a la ocupación, la residencia y el estado civil. No se observaron diferencias estadísticamente significativas de acuerdo a la composición de los grupos, valor de $p > 0,05$.



Tabla N.2

Comparación de los grupos según la edad, número de gestas, edad de inicio de la menopausia, edad de inicio de los sofocos, frecuencias y duración de los sofocos de las pacientes de consulta externa de Ginecología del Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca 2015.

	Tratamiento	N	Media	DS	Valor p
Edad	Tratamiento A	30	52,1000	3,02119	0,240
	Tratamiento B	30	51,4667	3,95434	
Número de gestas	Tratamiento A	30	2,9333	1,46059	0,922
	Tratamiento B	30	2,9667	1,15917	
Edad de inicio menopausia	Tratamiento A	30	49,0333	3,91710	0,422
	Tratamiento B	30	48,2000	4,06329	
Edad de inicio de los sofocos	Tratamiento A	30	49,6000	4,22309	0,778
	Tratamiento B	30	49,3000	3,99267	
Frecuencia de los sofocos	Tratamiento A	30	4,3333	2,17086	0,297
	Tratamiento B	30	3,7667	1,99453	
Duración sofocos segundos	Tratamiento A	30	,5033	,15421	0,390
	Tratamiento B	30	,4700	,14360	

Fuente: Base de datos

Elaboración: Md. Roberto Arpi.

El promedio de la edad de las pacientes que recibieron el tratamiento A fue de $52,1 \pm 3,0$ años y el de las pacientes que recibieron el tratamiento B fue de $51,5 \pm 3,9$ años. El promedio del número de gestas de las pacientes del tratamiento A fue de $2,9 \pm 1,5$ y el de las pacientes que recibieron el tratamiento B fue de $2,9 \pm 1,2$. Según la edad del inicio de la menopausia, el promedio de edad en el grupo del tratamiento A es de $49,0 \pm 3,9$ años y del grupo del tratamiento B fue de $48,2 \pm 4,1$ años. El promedio de la edad de inicio de los sofocos de las pacientes del tratamiento A es de $49,6 \pm 4,2$ años y de las pacientes del tratamiento B es de $49,3 \pm 3,9$ años. El promedio de los sofocos de las pacientes del grupo A es de $4,3 \pm 2,2$ y de las pacientes del B es de $3,7 \pm 1,9$. Finalmente, el promedio de la duración de los sofocos es de $0,50 \pm 0,2$ minutos en el grupo A y de $0,47 \pm 0,1$ para el grupo B.



Tabla N.3

Comparación de los grupos según los promedios de la escala “Menopause Rating Scale” de las pacientes de consulta externa de Ginecología del Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca 2015

		N	Media	DS	Valor p
MRS inicial	Tratamiento A	30	12,6333	5,56	0,083
	Tratamiento B	30	15,4333	6,68	
MRS primer mes	Tratamiento A	30	12,2000	4,99	0,027
	Tratamiento B	30	15,5000	6,19	
MRS tercer mes	Tratamiento A	30	10,0667	4,15	0,001
	Tratamiento B	30	14,4000	5,59	
MRS Sexto mes	Tratamiento A	30	9,5333	3,56	0,001
	Tratamiento B	30	13,4000	4,79	

MRS Menopause Rating Scale

Fuente: Base de datos

Elaboración: Md. Roberto Arpi.

El promedio inicial según la valoración de la escala “Menopause Rating Scale” de las pacientes del grupo A es de $12,6 \pm 5,6$ y para las pacientes del grupo B es de $15,4 \pm 6,7$, diferencias que no son estadísticamente significativas, valor $p=0,083$.

Sin embargo, existen diferencias estadísticamente significativas en los promedios observados a los 30 días, grupo A $12,2 \pm 4,9$ y grupo B $15,5 \pm 6,19$, valor $p=0,027$; a los 60 días, grupo A $10,1 \pm 4,1$ y grupo B $14,4 \pm 5,6$, valor $p=0,001$ y a los 90 días grupo A $9,5 \pm 3,6$ y grupo B $13,4 \pm 4,8$, valor $p=0,001$.



Tabla N.4

Comparación de los grupos según el promedio del dominio somático de la escala “Menopause Rating Scale” de las pacientes de consulta externa de Ginecología del Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca 2015

		N	Media	DS	Valor p
Dominio Somático inicial	Tratamiento A	30	8,53	1,59	0,073
	Tratamiento B	30	9,60	2,77	
Dominio Somático primer mes	Tratamiento A	30	8,72	1,73	0,044
	Tratamiento B	30	9,83	2,32	
Dominio Somático tercer mes	Tratamiento A	30	8,48	1,24	0,076
	Tratamiento B	30	9,10	1,37	
Dominio Somático sexto mes	Tratamiento A	30	7,83	1,66	0,015
	Tratamiento B	30	8,97	1,80	

Fuente: Base de datos

Elaboración: Md. Roberto Arpi.

El dominio somático de la escala “Menopause Rating Scale” al inicio del estudio fue similar para los dos grupos, $8,53 \pm 1,59$ para el grupo A y $9,60 \pm 2,77$ para el grupo B, valor $p=0,073$.

Los promedios observados del dominio somático, sin embargo, disminuyen al primer mes grupo A $8,72 \pm 1,7$ y grupo B $9,83 \pm 2,3$; al tercer mes para el grupo A es de $8,48 \pm 1,24$ y para el grupo B es de $9,10 \pm 1,37$ y al sexto mes el promedio para el grupo A es de $7,83 \pm 1,66$ y para el grupo B el promedio fue de $8,97 \pm 1,80$. Estas diferencias observadas fueron estadísticamente significativas valor de $p<0,05$.



Tabla N. 5

Comparación de los grupos según el promedio del dominio psicológico de la escala “Menopause Rating Scale” de las pacientes de consulta externa de Ginecología del Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca 2015

		N	Media	DS	Valor p
Dominio Psicológico Inicial	Tratamiento A	30	9,63	3,18	0,222
	Tratamiento B	30	10,63	3,09	
Dominio Psicológico Primer mes	Tratamiento A	30	9,13	2,70	0,077
	Tratamiento B	30	10,41	2,69	
Dominio Psicológico Tercer mes	Tratamiento A	30	8,30	1,97	0,068
	Tratamiento B	30	9,24	1,92	
Dominio Psicológico Sexto mes	Tratamiento A	30	7,80	1,63	0,250
	Tratamiento B	30	8,40	2,31	

Fuente: Base de datos

Elaboración: Md. Roberto Arpi.

No existieron cambios en los promedios del dominio psicológico entre los grupos de tratamiento y durante los diferentes tiempos en los que se evaluó a las pacientes, valor de $p > 0,05$.



Tabla N. 6

Comparación de los grupos según el promedio del dominio urogenital de la escala “Menopause Rating Scale” de las pacientes de consulta externa de Ginecología del Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca 2015

		N	Media	DS	Valor p
Dominio Urogenital inicial	Tratamiento A	30	7,00	2,23	0,103
	Tratamiento B	30	8,03	2,59	
Dominio Urogenital primer mes	Tratamiento A	30	7,13	2,08	0,071
	Tratamiento B	30	8,23	2,53	
Dominio Urogenital tercer mes	Tratamiento A	30	7,55	1,62	0,621
	Tratamiento B	30	7,79	2,06	
Dominio Urogenital sexto mes	Tratamiento A	30	8,80	2,02	0,002
	Tratamiento B	30	7,24	1,66	

Fuente: Base de datos

Elaboración: Md. Roberto Arpi.

En relación al dominio urogenital, los promedios observados en los grupos que recibieron el tratamiento A y el tratamiento B no son diferentes al inicio, al primer mes y al tercer mes, valores de $p > 0,05$.

Sin embargo, al sexto mes se observa una diferencia estadísticamente significativa entre el promedio del grupo que recibió el tratamiento A $8,80 \pm 2,0$ y el promedio del grupo que recibió el tratamiento B $7,24 \pm 1,7$, valor de $p = 0,002$.



Tabla N. 7

Comparación de los grupos según el promedio de la escala "Patient Health Questionnaire" de las pacientes de consulta externa de Ginecología del Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca 2015

		N	Media	DS	Valor P
PHQ-9 inicial	Tratamiento A	30	9,0000	4,95497	0,055
	Tratamiento B	30	11,3667	4,38244	
PHQ.91 Primer mes	Tratamiento A	30	8,7000	4,09499	0,017
	Tratamiento B	30	11,2000	3,80924	
PHQ.92 tercer mes	Tratamiento A	30	7,9333	3,38285	0,036
	Tratamiento B	30	9,7333	3,09542	
PHQ.93 Sexto mes	Tratamiento A	30	7,0000	3,42405	0,037
	Tratamiento B	30	9,2333	2,71247	

Fuente: Base de datos
Elaboración: Md. Roberto Arpi.

De manera general los pacientes que recibieron el tratamiento B tienen menores promedios en la valoración del estado de salud con la escala "Patient Health Questionnaire". Además, estas diferencias son estadísticamente significativas al primer mes el promedio del grupo A es $8,7 \pm 4,0$ y promedio del grupo B $11,2 \pm 3,8$, valor $p=0,017$. Al tercer mes el promedio para el grupo A es de $7,9 \pm 3,4$ y para el grupo B es de $9,7 \pm 3,1$, valor de $p=0,036$. Al sexto mes se observa que el promedio para las pacientes que recibieron el tratamiento se mantiene en $7,0 \pm 3,4$ a diferencia de las pacientes que recibieron el tratamiento B que tienen promedios más bajos $9,2 \pm 2,7$, valor $p=0,037$.



Tabla N.8

Comparación de los grupos según el grado de los síntomas de las pacientes de consulta externa de Ginecología del Hospital José Carrasco Arteaga, Cuenca 2015

Variable	Tratamiento		Total	Valor p
	Tratamiento A	Tratamiento B		
PHQ inicial				
Síntomas mínimos	15 (50,0)	12 (40,0)	27 (45,0)	0,630
Depresión menor	11 (36,7)	11 (36,7)	22 (36,7)	
Depresión moderada	4 (13,3)	6 (20,0)	10 (16,7)	
Depresión mayor	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (1,7)	
PHQ primer mes				
Síntomas mínimos	14 (46,7)	11 (36,7)	25 (41,7)	0,193
Depresión menor	14 (46,7)	12 (40,0)	26 (43,3)	
Depresión moderada	2 (6,7)	7 (23,3)	9 (15,0)	
Depresión mayor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
PHQ tercer mes				
Síntomas mínimos	18 (60,0)	13 (43,3)	31 (51,7)	0,416
Depresión menor	11 (36,7)	15 (50,0)	26 (43,3)	
Depresión moderada	1 (3,3)	2 (6,7)	3 (5,0)	
Depresión mayor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
PHQ sexto mes				
Síntomas mínimos	24 (80,0)	15 (50,0)	39 (65,0)	0,043
Depresión menor	6 (20,0)	14 (46,7)	20 (33,3)	
Depresión moderada	0 (0,0)	1 (3,3)	1 (1,7)	
Depresión mayor	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	

Fuente: Base de datos

Elaboración: Md. Roberto Arpi.

Al analizar las categorías de la severidad de los síntomas de la escala utilizada para valorar el estado de salud en síntomas mínimos, depresión menor, depresión moderada y depresión mayor al inicio del estudio los porcentajes de pacientes en el grupo que recibió el tratamiento A y los pacientes que recibieron el tratamiento B son comparables, valor $p=0,630$.

Las pacientes que recibieron el tratamiento A tienen una mejor respuesta al tratamiento, de un total de 14 (46,7%) pacientes que inicialmente presentaban síntomas leves se incrementa a 24 (80,0%) al sexto mes, valor de $p=0,043$.



CAPITULO VI

6.0 DISCUSIÓN

Las características de la muestra estudiada de pacientes menopaúsicas en el grupo que recibió la venlafaxina y la fluoxetina fueron comparables al inicio del estudio según la ocupación, la residencia, y el estado civil de las pacientes. De igual manera, los grupos fueron comparables al inicio del estudio por la edad, el número de gestas, la edad de inicio de la menopausia, la edad de inicio de los sofocos, la frecuencia de los sofocos y la duración de los sofocos.

En relación a la valoración de la sintomatología de la menopausia mediante la escala “**Menopause Rating Scale**” al inicio los grupos fueron comparables de acuerdo a los promedios. Sin embargo, se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos al primer, tercer y sexto mes de tratamiento. Se obtienen menores promedios en el grupo de pacientes que recibieron el tratamiento con la Venlafaxina, lo cual sugiere que la severidad de los síntomas disminuye. Mientras mayor el tiempo de tratamiento los promedios observados son menores.

En cuanto a la eficacia de la Venlafaxina, se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los dominios somático y urogenital. A pesar de que los promedios del dominio psicológico fueron menores, estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

De igual manera, se observaron mejores resultados en las pacientes que recibieron Venlafaxina de acuerdo a la valoración del estado de salud con la escala “**Patient Health Questionnaire**”. Inicialmente los promedios observados en los dos grupos no fueron diferentes estadísticamente. Existe una disminución progresiva mientras mayor es el tiempo de tratamiento en los dos grupos, sin embargo, la disminución es mayor en las pacientes que tomaron la Venlafaxina.

La frecuencia e intensidad de los síntomas menopaúsicos en una población varía y depende de varios factores entre los cuales están la edad, el estado de la menopausia, de las condiciones crónicas y el perfil socio-demográfico. (35)



Los fármacos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina han demostrado ser eficaces para el tratamiento de la menopausia. El estudio de Parry y cols muestra que la fluoxetina sería más eficaz entre las mujeres postmenopáusicas que la administración de 17β -E2 vía oral solo o asociado a la fluoxetina. (36)

Varios estudios epidemiológicos muestran que las etapas de la vida hormonal de la mujer son fases que favorecen el padecimiento de trastornos del ánimo. (37)

Según Cohen y cols., al analizar una cohorte de 460 mujeres determinaron que la probabilidad de desarrollar depresión mayor en las mujeres menopáusicas es dos veces mayor comparada con las que permanecen pre menopáusicas. La depresión mayor afecta al 16,6% de las mujeres perimenopáusicas en comparación al 9,5% de las premenopáusicas. (38)

El uso de antidepresivos, no solo es tres veces superior que la combinación de hormonas para tratar los síntomas depresivos, sino también reveló ser más efectivo que la combinación de hormonas para tratar los síntomas depresivos y los bochornos. Para Soares y cols., El uso de antidepresivos disminuye en un 75% la depresión comparado con el 25% que se consigue con el uso de estrógenos. Pero también hay una disminución del 56% de los síntomas relacionados con la menopausia comparado con el 31,2% con el uso antidepresivos vs los estrógenos (39).

El uso de terapia con antidepresivos puede ser una alternativa útil para el tratamiento de los síntomas de la menopausia y la depresión que se observa con bastante frecuencia en estas pacientes, sobre todo en las pacientes que no desean tomar estrógenos o se contraindica el uso de terapia hormonal. (40)

La efectividad de la venlafaxina para el tratamiento de los síntomas depresivos y climatéricos se demostró en el estudio de Iglesias y cols., de un total de 36 mujeres con un promedio de edad de 50,8 años, se observó una mejoría clínica significativa al sexto mes de tratamiento. (41)

El síndrome genitourinario de la menopausia representa una condición común que afecta negativamente la calidad de vida de muchas mujeres en esta etapa. Sin tratamiento los síntomas empeoran con el tiempo. El uso de venlafaxina junto con estrógenos vaginales es un tratamiento alternativo efectivo para esta condición. (42)



Otro ensayo clínico multicéntrico, realizado por Bordeleau y cols., concluye que la Venlafaxina reduce en un 66% la sensación de calor en la menopausia. (43) El tratamiento con Venlafaxina clorhidrato mejora significativamente la situación clínica de las mujeres climatéricas con trastornos de ansiedad o trastornos depresivos. (44)

El uso de estrógenos continúa siendo el tratamiento de elección para los síntomas vasomotores, sin embargo, en algunas pacientes, el uso de hormonas puede estar contraindicado o, en otros casos, las mujeres no aceptan tomar hormonas. Por lo tanto, los antidepresivos son una opción que ayuda a aliviar los síntomas vasomotores e inciden favorablemente en los síntomas neuropsiquiátricos propios del climaterio como es la depresión. (45)



CAPÍTULO VII

7.1 Conclusiones

- 7.1.1 Los grupos de estudio fueron comparables de acuerdo a la ocupación, estado civil, edad, edad gestacional, número de gestas, edad inicio de la menopausia, edad de inicio de los sofocos, frecuencia de los sofocos y duración.
- 7.1.2 Los promedios observados con la escala “Menopause Rating Scale” son más bajos en las pacientes que tomaron Venlafaxina, el efecto es más evidente mientras mayor es el tiempo de tratamiento. Según los dominios se observaron diferencias significativas en el dominio somático y urogenital, no hubo diferencias en el dominio psicológico.
- 7.1.3 Los síntomas depresivos evaluados con la escala “Physical Health Questionnaire” fueron menores en las pacientes que tomaron venlafaxina, la mayoría presentó síntomas mínimos comparado con las pacientes del grupo que recibió fluoxetina, cerca de la mitad se mantuvo con depresión menor y una paciente con depresión moderada.
- 7.1.4 La venlafaxina es un tratamiento eficaz para disminuir los síntomas vasomotores y depresivos en el climaterio, sobre todo es una alternativa cuando el tratamiento hormonal está contraindicado.
- 7.1.5 Sin embargo; no debemos olvidar que al ser una terapia farmacológica, no está exenta de efectos colaterales, que pueden tener o no trascendencia clínica. Lo cual pudo ser evidenciado en la presente investigación, debido a que 8 pacientes abandonan la terapia, 4 pertenecían al Grupo de Venlafaxina, dos lo abandonan por pérdida de la cefalea; y dos por anorgasmia. Mientras que las 4 pacientes pertenecientes al grupo de Fluoxetina, dos lo abandonan por retención urinaria y dos por somnolencia, situaciones que deben ser consideradas al momento de elegir determinada terapia farmacológica.



7.2 Recomendaciones

- 7.2.1 En el tratamiento de la paciente menopaúsica se debe considerar la terapia con Venlafaxina para disminuir los síntomas vasomotores y depresivos, sobre todo cuando el tratamiento hormonal está contraindicado o la paciente se niega a tomar estrógenos.
- 7.2.2 Se debe continuar con nuevas investigaciones para determinar la eficacia de la venlafaxina cuando es administrada en un tiempo mayor a los seis meses, para identificar los efectos colaterales, y los efectos si se suspende el tratamiento.



8.0 REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Espinosa-Mejia MP, Sarmiento-Rubiano LA. Desarrollo y validación de un método analítico para la determinación de venlafaxina en suero mediante HPLC-UV. *Orinoquia*. 2012;16(2):99–106.
2. Rivas Alpizar E, Navarro Despaigne D, Tuero Iglesias ÁD. Factores relacionados con la demanda de atención médica durante el climaterio. *Rev Cuba Endocrinol*. 2006;17(2):0–0.
3. Aedo M S, Porcile J A, Irribarra A C. Calidad de vida relacionada con el climaterio en una población chilena de mujeres saludables. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2006;71(6):402–9.
4. Copeland LJ, Jarrell JF, Dodson R. *Ginecología*. Buenos Aires; Madrid [etc.: Médica Panamericana; 2003.
5. Basavilvazo-Rodríguez A, Bravo-Rodríguez LM, Carranza-Lira S, Celis-González C, Marín IH, Hernández-Valencia M, et al. Consenso de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio para la indicación de veraliprida a pacientes con síntomas vasomotores. *Ginecol Obstet Mex*. 2012;80(7):467–72.
6. Aedo S, Alliende R, Matte C, Cabrera M, CAMPODONI-CO I. Fisiopatología del síndrome climatérico. *Rev Obstet Ginecol Hosp Santiago Oriente Dr Luis Tisné Brousse* [Internet]. 2012 [cited 2016 Mar 14]; Available from: <http://www.revistaobgin.cl/articulos/ver/657>
7. Gila M del MS. FARMACOS EN LA MENOPUASIA. [cited 2016 Mar 14]; Available from: http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/cr07.farmacos_menopausia.pdf
8. Ramos MF, Uribe MO. Hormonas gonadales y depresión en la perimenopausia. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2008;37(2):236–46.
9. Williams obstetrics. 22nd ed. New York: McGraw-Hill Professional; 2005. 1441 p.
10. Basavilvazo-Rodríguez A, Bravo-Rodríguez LM, Carranza-Lira S, Celis-González C, Marín IH, Hernández-Valencia M, et al. Consenso de la Asociación Mexicana para el Estudio del Climaterio para la indicación de veraliprida a pacientes con síntomas vasomotores. *Ginecol Obstet Mex*. 2012;80(7):467–72.



11. PÃ REZ LE, C ROJAS I. MENOPAUSE: AN OVERVIEW OF CURRENT ASSESSMENT AND MANAGEMENT. *Rev Med.* 2011;19(1):56–65.
12. Duval F, Martine Jautz-Duval MA, González F, Rabia H. Bases neurobiológicas de vulnerabilidad psiquiátrica a lo largo de las etapas de la vida hormonal de la mujer. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2010;48(4):292–306.
13. Vega M G, Hernández L A, Leo A G, Vega M J, Escartin Ch M, Luengas M J, et al. Incidencia y factores relacionados con el síndrome climatérico en una población de mujeres mexicanas. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2007;72(5):314–20.
14. Blümel JE, ARAVENA P H, BRANTES G S, CRUZAT T L, LAVÍN A P, MONTAÑO V R, et al. Posición oficial de la Sociedad Chilena de Climaterio para el manejo clínico de la mujer climatérica. *Rev Médica Chile.* 2010;138(5):645–51.
15. Alvarado-García A, Hernández-Quijano T, Hernández-Valencia M, Negrín-Pérez MC, Ríos-Castillo B, Valencia-Pérez GU, et al. [Clinical practice guideline. Diagnosis and treatment of postmenopausal and perimenopausia]. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(2):214.
16. Archer DF, Sturdee DW, Baber R, de Villiers TJ, Pines A, Freedman RR, et al. Bochornos y sudoraciones nocturnas en la menopausia:¿ Dónde estamos ahora? [cited 2016 Mar 15]; Available from: <http://www.imsociety.org/manage/images/pdf/41239eb57627815b307b6673e52253bc.pdf>
17. Pérez LE, Rojas IC. Menopausia: panorama actual de manejo. *Rev Med.* 2011;19(1):56–65.
18. Kaplan M, Mahon S, Cope D, Keating E, Hill S, Jacobson M. Putting Evidence Into Practice: Evidence-Based Interventions for Hot Flashes Resulting From Cancer Therapies. *Clin J Oncol Nurs.* 2011 Apr 1;15(2):149–57.
19. Ruiz F M, Campodónico G I, Contreras C P, Herrera R, Arteaga H E, Soto R E. WHI: Riesgos de cáncer mamario y problemas cardiovasculares con terapia de reemplazo hormonal (thr) combinada continua. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2002;67(4):275–9.
20. Padró Suárez L, Pelegrín Martínez AÁ. Perimenopausia y riesgo cardiovascular. *Medisan.* 2011;15(10):1485–92.
21. Arriagada M, Arteaga U, Bianchi P, Brantes G, Montaña V, Osorio F, et al.



- Recomendaciones de tratamiento en la menopausia. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2005;70(5):340–5.
22. Kaplan M, Mahon S, Cope D, Keating E, Hill S, Jacobson M. Putting Evidence Into Practice: Evidence-Based Interventions for Hot Flashes Resulting From Cancer Therapies. *Clin J Oncol Nurs.* 2011 Apr 1;15(2):149–57.
 23. 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.
 24. Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: *Obstet Gynecol.* 2015 Oct;126(4):859–76.
 25. Monterrosa A. ¿Que hacer en la atención primaria de la mujer en menopausia y climaterio? *MedUNAB [Internet].* 2010 [cited 2016 Mar 15];8(2). Available from:
<http://revistas.unab.edu.co/index.php?journal=medunab&page=article&op=viewArticle&path%5B%5D=194>
 26. ARAVENA H, BRANTES S, CRUZAT L, LAVÍN P, MONTAÑO R, NAVARRETE I, et al. Posición oficial de la Sociedad Chilena de Climaterio para el manejo clínico de la mujer climatérica. *Rev Médica Chile.* 2010;138(5):645–51.
 27. Arriagada M M, Arteaga U E, Bianchi P M, Brantes G S, Montaña V R, Osorio F E, et al. Recomendaciones de tratamiento en la menopausia. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2005;70(5):340–5.
 28. Moreno JM, Hernández AS, Gómez J, Fernández FHS, Lorite JP. INDICACIONES DE TRATAMIENTO EN MENOPAUSIA. [cited 2013 Oct 31]; Available from:
http://www.hvn.es/servicios_asistenciales/ginecologia_y_obstetricia/ficheros/03indicacionesdettoenmenopausiajmozas.pdf
 29. Revisión U. ¿ Qué hacer en la atención primaria de la mujer en menopausia y climaterio? [cited 2013 Oct 31]; Available from:
<http://scienti.colciencias.gov.co:8084/publindex/docs/articulos/0123-7047/2291360/2302334.pdf>
 30. Barcia JM. Síntomas vasomotores en la mujer climatérica. *Rev Cuba Obstet Ginecol.* 2011;37(4):577–92.
 31. Villa MA, Palicio LF, Rionda JA, Fernández FG, Colubi LR, Iglesias AT.



- Comparación de la efectividad de venlafaxina en pacientes deprimidas peri y postmenopáusicas. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38(6):326–31.
32. Flores-Ramos M, Aguilera-Pérez JR. Uso de antidepresivos para el tratamiento de los síntomas climatéricos. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2011;62(2):167–76.
 33. Center for History and New Media. Zotero Quick Start Guide [Internet]. Available from: http://zotero.org/support/quick_start_guide
 34. Sánchez Pérez JA, López Cárdenas A. Escalas diagnósticas y de evaluación que se utilizan en atención primaria para depresión y ansiedad. *Salud Glob Año V 3 33* [Internet]. 2005 [cited 2013 Oct 30];36. Available from: <http://usuarios.multimania.es/hdta200602/docs01/c.pdf>
 35. Chedraui P, Aguirre W, Hidalgo L, Fayad L. Assessing menopausal symptoms among healthy middle aged women with the Menopause Rating Scale. *Maturitas.* 2007 Jul 20;57(3):271–8.
 36. Parry BL, Meliska CJ, Martinez LF, Basavaraj N, Zirpoli GG, Sorenson D, et al. Menopause: neuroendocrine changes and hormone replacement therapy. *J Am Med Womens Assoc 1972.* 2004;59(2):135–45.
 37. Duval F, Martine Jautz-Duval MA, González F, Rabia H. Bases neurobiológicas de vulnerabilidad psiquiátrica a lo largo de las etapas de la vida hormonal de la mujer. *Rev Chil Neuro-Psiquiatr.* 2010;48(4):292–306.
 38. Cohen LS, Soares CN, Vitonis AF, Otto MW, Harlow BL. Risk for new onset of depression during the menopausal transition: The harvard study of moods and cycles. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Apr 1;63(4):385–90.
 39. Claudio N Soares HA. Soares CN, Arsenio H, Joffe H, et al. Escitalopram versus ethinyl estradiol and norethindrone acetate for symptomatic peri- and postmenopausal women: impact on depression, vasomotor symptoms, sleep, and quality of life. *Menopause 13: 780-786. Menopause N Y N.* 2006;13(5):780–6.
 40. Freedman RR, Kruger ML, Tancer ME. ESCITALOPRAM TREATMENT OF MENOPAUSAL HOT FLASHES. *Menopause N Y N.* 2011 Aug;18(8):893–6.
 41. Villa MA, Palicio LF, Rionda JA, Fernández FG, Colubi LR, Iglesias AT. Comparación de la efectividad de venlafaxina en pacientes deprimidas peri y postmenopáusicas. *Actas Esp Psiquiatr.* 2010;38(6):326–31.
 42. Kaunitz AM, Manson JE. Management of Menopausal Symptoms: *Obstet*



- Gynecol. 2015 Oct;126(4):859–76.
43. Bordeleau L, Pritchard KI, Loprinzi CL, Ennis M, Jugovic O, Warr D, et al. Multicenter, randomized, cross-over clinical trial of venlafaxine versus gabapentin for the management of hot flashes in breast cancer survivors. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010 Dec 10;28(35):5147–52.
 44. Ortigosa JC, Santamarina S, Merino MJ, Alonso MJ, Fernández L, Alonso JL, et al. Tratamiento con venlafaxina clorhidrato de mujeres climatéricas con diagnóstico de ansiedad o depresión. Estudio abierto. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37(3):137–42.
 45. Flores-Ramos M, Aguilera-Pérez JR. Using antidepressant drugs for treating menopausal symptoms. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2011;62(2):161–6.

**9.0 ANEXOS****UNIVERSIDAD DE CUENCA****FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS****POSTGRADO DE GINECO-OBSTETRICIA****INFORMACIÓN A LA MUJER Y CONSENTIMIENTO PARA PARTICIPAR*****EFICACIA DE VENLAFAXINA COMPARADA CON FLUOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES DEL CLIMATERIO.***

Investigador: Md. Roberto Carlos Arpi Rivera.

Yo, Roberto Carlos Arpi Rivera, médico estudiante del postgrado de ginecología y obstetricia de la Universidad de Cuenca, le invito a participar en este estudio de investigación médica, el mismo que servirá como tesis de grado para obtener el título de especialista en Ginecología-Obstetricia. Estimada señora usted ha sido seleccionada para formar parte de este estudio, previamente se tomarán datos de su Historia Clínica, como la edad, procedencia, estado civil, ocupación, instrucción, edad en la que se desencadenó la menopausia, fecha de inicio de los sofocos, frecuencia, intensidad, entre otros. Cuando se sospeche que su sintomatología pertenece a la etapa del climaterio, a usted se le procederá a entregar dos cuestionarios, uno valorará la intensidad de los síntomas vasomotores (sofocos) y otro que valora la existencia de síntomas depresivos; si su sintomatología es producto del climaterio, a usted se le incluirá en el grupo donde se le administrará venlafaxina 75mg/día, vía oral, por el lapso de 30 días, o puede ser incluida en el grupo de estudio en el que se administrará fluoxetina 20mg/día, vía oral, por el lapso de 30 días. Cada paciente será evaluada cada 30 días, para determinar la eficacia del fármaco en cuanto a la reducción de síntomas vasomotores se refiere.



CONSENTIMIENTO INFORMADO ACERCA DE:

EFICACIA DE VENLAFAXINA COMPARADA CON FLUOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES DEL CLIMATERIO.

Yo.....con cédula de identidad N°.....doy fe de haber sido informada adecuadamente, toda inquietud o duda fue satisfecha en términos sencillos y concisos, por lo que, en pleno uso de mis facultades mentales, voluntariamente consiento participar en esta investigación. Además, certifico de haber sido informada de los beneficios que ésta terapia me proporcionaría, así como de sus posibles efectos colaterales. Por lo tanto, se me ha explicado que la duración de éste tratamiento es de 6 meses, con medicación gratuita, periodo en la cual puedo retirarme voluntariamente y sin previo aviso; sin recibir ningún tipo de remuneración a cambio.

Fecha: _____

Firma de la paciente

Si la paciente no tiene instrucción, luego de la información adecuada, imprimirá su huella digital.

HUELLA DIGITAL

Firma Del investigador:

Telefono:



ANEXO N° 2

UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
POSTGRADO DE GINECO-OBSTETRICIA
FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS

EFICACIA DE VENLAFAXINA COMPARADA CON FLUOXETINA EN EL TRATAMIENTO DE LOS SÍNTOMAS VASOMOTORES DEL CLIMATERIO.

CODIGOS: CV..... CF.....

Fecha: Hora:

1. N° Historia clínica: _____ Teléfono:
2. Edad (años): _____
3. **Ocupación:** Empleada privada () Empleada pública () QQ-DD ()
Independiente () Otros ()
4. **Residencia:** Urbana () Rural ()
5. **Estado Civil:** Casada () Unión libre () Soltera () Viuda () Divorciada ()
6. **Instrucción educativa:** Ninguna () Primaria () Secundaria () Superior () Cuarto nivel
()
7. **Número de Gestas:** _____
8. **Edad menopausia:** _____
9. **Fecha de inicio de sofocos:** _____
10. **Frecuencia de los sofocos por día:** _____
11. **Duración de los sofocos en minutos:** _____
12. Puntaje de la escala **Menopause Rating Scale (MRS)** : _____
13. Puntaje de la escala **Patient Health Questionnaire (PHQ-9)** : _____

Responsable.....

Teléfono.....

Dirección.....




UNIVERSIDAD DE CUENCA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCALA MRS

Con el objeto de conocer sus molestias climatéricas le solicitamos responder el siguiente cuestionario marcando el casillero correspondiente.
¿Cuál de las siguientes molestias siente en la actualidad y con qué intensidad?

Tipo de molestia. (Marque la casilla pertinente de cada molestia con una "X". Ejemplo, marque en casilla 0 cuando "no tiene molestia" y en la casilla 1 a la 4 según como sienta la intensidad de la molestia).	¿Cómo son sus molestias?				
	No siente molestia	Siente molestia leve	Siente molestia moderada	Siente molestia importante	Siente demasiada molestia
	 0	 1	 2	 3	 4
1. Bochornos, sudoración, calores.					
2. Molestias al corazón (sentir latidos del corazón, palpitaciones, opresión en el pecho).					
3. Dificultades en el sueño (insomnio, duerme poco).					
4. Molestias musculares y articulares (dolores de huesos y articulaciones, dolores reumáticos).					
5. Estado de ánimo depresivo (sentirse deprimida, decaída, triste, a punto de llorar, sin ganas de vivir).					
6. Irritabilidad (sentirse tensa, explota fácil, sentirse rabiosa, sentirse intolerante).					
7. Ansiedad (sentirse angustiada, temerosa, inquieta, tendencia al pánico).					
8. Cansancio físico y mental (rinde menos, se cansa fácil, olvidos frecuentes, mala memoria, le cuesta concentrarse).					
9. Problemas sexuales (menor ganas de sexo, menor frecuencia de relaciones sexuales, menor satisfacción sexual).					
10. Problemas con la orina (problemas al orinar, orina más veces, urgencia de orinar, se le escapa la orina).					
11. Sequedad vaginal (sensación de genitales secos, malestar o ardor en genitales, malestar o dolor con las relaciones sexuales).					

PUNTUACIÓN:

FIRMA DEL INVESTIGADOR.....



UNIVERSIDAD DE CUENCA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
VERSIÓN EN ESPAÑOL DEL PHQ-9

Durante las 2 últimas semanas ¿con qué frecuencia le han molestado los siguientes problemas?	Nunca	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Tener poco interés o placer en hacer las cosas	0	1	2	3
2. Sentirse desanimado/a, deprimido/a, o sin esperanza	0	1	2	3
3. Con problemas en dormirse o en mantenerse dormido/a o en dormir demasiado	0	1	2	3
4. Sentirse cansado/a o tener poca energía	0	1	2	3
5. Tener poco apetito o comer en exceso	0	1	2	3
6. Sentir falta de amor propio, que sea un fracaso o que decepcionaría a si mismo/a o a su familia	0	1	2	3
7. Tener dificultad para concentrarse en cosas tales como leer el periódico o mirar la televisión	0	1	2	3
8. Se mueve o habla tan lentamente que otra gente se podría dar cuenta o de lo contrario está tan agitado/a o inquieto/a que se mueve mucho más de lo acostumbrado	0	1	2	3
9. Se le han ocurrido pensamientos de que sería mejor estar muerto o de que haría daño de alguna manera	0	1	2	3

SCORE: _____

SI USTED SE IDENTIFICÓ CON CUALQUIER PROBLEMA EN ESTE CUESTIONARIO

¿Cuán difícil se le ha hecho cumplir con su trabajo, atender su casa, o relacionarse con otras personas debido a estos problemas?

Nada en absoluto	Algo difícil	Muy difícil	Extremadamente difícil