

VORTIOXETINA EN EL TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR:

Síntomas vasomotores y cognitivos asociados a la transición menopáusica



A U T O R

DR. DAVID FUSARO

- Médico ginecólogo, Director Médico del Instituto Ginecológico Buenos Aires
- Ex Jefe del Servicio de Ginecología de la Fundación Favaloro.
- Fellow del American College of Obstetricians and Gynecologists e investigador clínico.





INTRODUCCIÓN

Más del 20% de las mujeres experimentará un importante episodio depresivo durante su vida, una tasa aproximadamente dos veces mayor que la de los hombres. La transición hacia la menopausia incluye la perimenopausia y las primeras etapas de la posmenopausia. La perimenopausia es una etapa marcada por fluctuaciones hormonales, síntomas físicos característicos e inicio de irregularidades en la menstruación. Existe una mayor tasa de depresión durante la perimenopausia y durante la menopausia (de 15% a 18% de tasas de prevalencia) que durante la premenopausia (de 8% a 12%).

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM), en esta población, se asocia con importante comorbilidad, particularmente con la aparición de síntomas vasomotores (por ejemplo, sofocos y sudores nocturnos), síntomas cognitivos, trastornos del sueño, fatiga y ansiedad. Estos síntomas son comunes e interfieren con la calidad de vida. Además de las experiencias cognitivas subjetivas reportadas, se ha demostrado deficiencia en la memoria verbal, la fluidez y la atención durante la transición menopáusica en la población general de mujeres que no cumplen con los criterios del DSM-IV para TDM.

Las mujeres pueden ser vulnerables a la depresión, especialmente durante la transición menopáusica debido a los niveles variables de estrógenos.

Los investigadores han propuesto una “teoría de la abstinencia de estrógenos” para explicar la vulnerabilidad a los síntomas depresivos premenstruales, posparto y durante la etapa de perimenopausia.

Todos estos se caracterizan por los niveles fluctuantes de estrógenos y de otras hormonas gonadales. Sin embargo, la Terapia de Reemplazo Hormonal (TRH) con estrógenos continúa siendo cuestionada. Se ha vuelto cada vez más controvertida a la luz de las conclusiones del estudio clínico “Iniciativa para la salud de la mujer”, que evaluó los beneficios de la TRH para la salud preventiva. Las mujeres que recibieron estrógenos y progesterona tenían un riesgo ligeramente mayor de padecer enfermedad coronaria, accidentes cerebrovasculares, émbolos pulmonares y cáncer de mama invasivo, en comparación con las que recibieron placebo. Las mujeres asignadas al azar a la TRH también experimentaron un deterioro cognitivo a lo largo del tiempo. Habitualmente, los médicos, los investigadores y las pacientes buscan tratamientos no hormonales basados en la evidencia, que traten la variación en el estado de ánimo y los síntomas vasomotores asociados a la transición menopáusica.

Cada vez hay más pruebas que respaldan el uso de antidepresivos serotoninérgicos para el tratamiento de la variación en el estado de ánimo, la ansiedad y los síntomas vasomotores en la transición menopáusica.

Varios estudios clínicos abiertos han demostrado la eficacia de los antidepresivos serotoninérgicos, incluidos la duloxetine, la mirtazapina, el escitalopram, el citalopram y la desvenlafaxina, en el tratamiento del TDM específico

de la transición menopáusica. También algunos estudios aleatorizados controlados han indicado que la paroxetina, el citalopram, el escitalopram, la venlafaxina y la desvenlafaxina pueden ser eficaces en el tratamiento de los sofocos.

Sin embargo, hasta la fecha, solo un antidepresivo, la paroxetina a bajas dosis, ha recibido la aprobación de la FDA para el tratamiento de los sofocos.

La vortioxetina es un nuevo antidepresivo aprobado por la FDA para el tratamiento del TDM; tiene actividad multimodal mediante la inhibición de la recaptación de serotonina (5-HT), así como también actividad agonista en el receptor 5-HT_{1a}, y actividad antagonista en el receptor 5-HT₃. Se postula que la vortioxetina tiene efectos secundarios en la neurotransmisión de los sistemas dopaminérgicos y noradrenérgicos, y también puede afectar al sistema glutamatérgico.

Debido a este perfil, la vortioxetina puede ser eficaz para tratar los síntomas de la depresión y la transición menopáusica, incluidas la fatiga mental y la disfunción cognitiva que muchas mujeres experimentan.

La vortioxetina ha demostrado eficacia en el tratamiento de los síntomas cognitivos del TDM, aunque no se ha estudiado específicamente, en el contexto de la depresión menopáusica, qué mujeres pueden beneficiarse con este tratamiento.

El propósito de este estudio fue examinar la eficacia y tolerabilidad de la vortioxetina para el tratamiento del TDM en mujeres durante la transición menopáusica y examinar la eficacia de la vortioxetina para mejorar los síntomas relacionados. Nosotros planteamos la hipótesis de que una prueba de 8 semanas con vortioxetina tendría como resultado una mejoría significativa en los síntomas depresivos y en los síntomas relacionados con la menopausia, que incluyen sofocos, déficit cognitivo, ansiedad, trastornos del sueño y alteración de la calidad de vida general en mujeres sintomáticas.





MÉTODOS

Este fue un estudio clínico abierto con dosis flexible de vortioxetina para el tratamiento del TDM en mujeres que estaban peri- o posmenopáusicas.

Después de la visita de selección inicial, las participantes recibieron 8 semanas de tratamiento. El protocolo del estudio fue aprobado por la Junta de Revisión Institucional del Sistema de Salud. Se obtuvo el consentimiento informado de todas las participantes. De las 47 que lo dieron, 30 de ellas fueron elegidas en la visita de selección. Todas las participantes se inscribieron desde junio hasta septiembre de 2016.

Las participantes eran mujeres peri- y posmenopáusicas tempranas (dentro de los 5 años del último período menstrual), de entre 42 y 60 años con TDM; fueron reclutadas a través de referencias clínicas y de anuncios en el área metropolitana de Boston (EEUU). Habían experimentado cambios en la frecuencia de su ciclo menstrual, indicativos de transición menopáusica (según lo determinó un médico clínico). También fueron elegidas para participar mujeres que estaban usando el sistema intrauterino liberador de levonorgestrel y con valores de hormona folículo estimulante >20 mUI/ml. Además, debían cumplir con los criterios del DSM-IV para TDM en la entrevista dada por la MINI-Entrevista Neuropsiquiatría Internacional y tener síntomas depresivos significativos, definidos como una puntuación en la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) ≥ 20 en la visita de selección. También debían informar los síntomas vasomotores medidos por la Escala Climática de Greene ≥ 14 (ECG). Se excluyó a aquellas mujeres que estaban embarazadas (o tenían intención de quedar

embarazadas) o amamantaban; las que tenían antecedentes de psicosis o trastorno bipolar, ideación suicida actual o un diagnóstico primario de trastorno de pánico, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de ansiedad generalizada, trastorno afectivo estacional en los 6 meses anteriores a la visita de selección (con excepción de fobias específicas). Las participantes también fueron excluidas si tenían hipersensibilidad a la vortioxetina, insuficiencia hepática grave, hipertensión no controlada ($> 160/90$ mmHg), frecuencia cardíaca en reposo (>110 latidos por minuto), enfermedad médica actual grave o inestable, consumo de drogas o de alcohol en el último año.

Las participantes iniciaron el tratamiento con vortioxetina 5 mg/día, durante 2 días, y aumentaron la dosis a 10 mg/día desde el día 3 hasta la segunda visita. En la visita 3, se permitió un ajuste de dosis de 10 a 15 mg/día basado en el juicio clínico del investigador. En la visita 4 se aumentó la dosis de 10 a 15 mg/día o de 15 a 20 mg/día, según la respuesta y tolerabilidad de la paciente.

Todas las mujeres perimenopáusicas en edad fértil completaron una prueba de embarazo cada 4 semanas (en las visitas 1, 3 y 5). Las participantes continuaron tomando vortioxetina durante 8 semanas. Si una participante no podía tolerar una dosis mínima de 5 mg/día, se la retiraba del estudio. En la visita final del estudio, a todas las participantes se les ofreció continuar 1 mes más con vortioxetina, si así lo deseaban, para continuar el tratamiento, con una derivación posterior a un profesional. Se aconsejó a las pacientes sobre cómo reducir y suspender vortioxetina si elegían discontinuar la medicación al final del estudio.

Los antecedentes psiquiátricos y la verificación del diagnóstico de TDM se completaron con la MINI-Entrevista Neuropsiquiatría Internacional. Los síntomas relacionados con la menopausia se evaluaron mediante el ECG y el Cuestionario de Calidad de Vida Específica de la Menopausia (MEN-QOL). La calidad del sueño fue evaluada por el Índice de Calidad del Sueño de Pittsburgh (PSQI); los síntomas depresivos y de ansiedad fueron evaluados por la escala MADRS y por el Inventario de Ansiedad de Beck (IAB) respectivamente. Se evaluaron la escala de actividad y los síntomas de fatiga según la Escala Impresión Clínica Global-Fatiga (CGI-F), una escala adaptada y calificada por el médico para centrarse en la fatiga y en el funcionamiento general. La gravedad de la enfermedad fue evaluada por la Escala de Impresión Clínica Global-Severidad (CGI-S) y por la Escala de Impresión Clínica Global (CGI); se evaluó el funcionamiento cognitivo y físico por el Cuestionario de Funcionamiento Cognitivo y Físico (CPFQ), y la cognición, la memoria y el procesamiento fueron evaluados por la Prueba de Sustitución de Símbolo de Dígitos (DSST), y por pruebas cognitivas computarizadas (Cogstate).

Se reevaluaron los síntomas en las visitas 2, 3, 4 y 5 después del inicio de la medicación; los síntomas vasomotores fueron monitoreados durante todo el estudio, utilizando un diario para el conteo de sofocos, ECG y MEN-QOL. Este diario fue adaptado del Grupo de Tratamiento del Cáncer Centro Norte de 7 días, para poder registrar la frecuencia de sofocos. La gravedad fue evaluada por separado, registrada por la participante (0 = leve, 1 = moderado, 2 = grave). El MEN-QOL es una herramienta utilizada para evaluar el impacto de los síntomas de la menopausia en la calidad de vida. La ECG es una escala estandarizada para cuantificar la gravedad de los sofocos y los sudores nocturnos, y otros signos y síntomas de la menopausia, que incluyen presión arterial, frecuencia cardíaca y peso (*se tomaron en cada visita del estudio*). Los eventos adversos fueron evaluados con el informe de cada participante.

Las participantes se consideraron respondedoras a la vortioxetina si la puntuación de MADRS se redujo en $\geq 50\%$ desde el inicio hasta el final del tratamiento, y remitentes si la puntuación MADRS fue < 10 .





RESULTADOS

De las 47 participantes que dieron su consentimiento para participar en el estudio, 30 fueron elegidas para iniciar el tratamiento después de la visita de selección. 27 (90%) continuaron con la fase de tratamiento con vortioxetina, 21 (77,8%) completaron el estudio clínico. De las 6 participantes que iniciaron vortioxetina pero no completaron el estudio, 5 se consideraron con seguimiento perdido y 1 se retiró debido a la aparición de efectos adversos. La edad media fue de 52,1 años. La muestra incluyó 13 mujeres perimenopáusicas (48,1%), 12 posmenopáusicas (44,4%) y 2 mujeres con menopausia quirúrgica (7,4%).

Las puntuaciones de MADRS mejoraron significativamente desde el inicio; la tasa de respuesta (definida como $\geq 50\%$ de reducción en la puntuación MADRS) fue 75% (18 de 24) y la tasa de remisión de la depresión fue 70,8% (17 de 24 con MADRS final < 10). Todas las medidas mejoraron significativamente desde la base.

La evaluación del efecto del tratamiento sobre los síntomas vasomotores fue restringida a 24 participantes, que fueron evaluadas en el análisis final. Los totales de ECG para síntomas vasomotores mejoraron significativamente desde el inicio; las puntuaciones MEN-QOL también mejoraron significativamente ($p = 0,0001$). Entre las mujeres que informaron sofocos al inicio del estudio (23 de las 24

participantes evaluables en el análisis final), la frecuencia y gravedad durante 24 horas, medida por los registros diarios, disminuyó significativamente desde el inicio ($P = 0,291$ y $P = 0,0299$), así como la frecuencia y gravedad de los sudores nocturnos ($p = 0,0227$ y $p = 0,0212$, respectivamente). El número medio de sofocos en 24 horas disminuyó de 2,64 al inicio del estudio a 1,39; los cambios en la frecuencia y gravedad de los sudores nocturnos no fueron significativos ($p = 0,0564$ y $p = 0,0752$, respectivamente).

Los síntomas cognitivos se evaluaron con puntuaciones CPFQ, Puntajes DSST y las pruebas Cogstate. Las puntuaciones de CPFQ mejoraron significativamente desde el inicio, y las puntuaciones DSST también mejoraron significativamente desde la línea de base. Por el contrario, no hubo cambios significativos desde la línea de base en las pruebas de Cogstate.

No hubo eventos adversos graves en el estudio; solo una participante se retiró voluntariamente del estudio porque presentó náuseas y vómitos.



DISCUSIÓN

En este estudio, evaluamos la vortioxetina como tratamiento para el TDM durante la transición menopáusica. Aunque la depresión fue el enfoque principal del estudio, también buscamos evaluar la eficacia de la vortioxetina con respecto a los síntomas de la menopausia.

Observamos mejorías importantes en el estado de ánimo de acuerdo con la medida de resultado primaria, la MADRS, desde la línea de base al punto final. También observamos una mejoría significativa en las puntuaciones CGI-S, lo que respalda este hallazgo, y mejorías significativas en los síntomas de la menopausia tales como ansiedad, sueño y fatiga.

Estos son síntomas comunes asociados a la transición menopáusica y, por lo tanto, es prometedor saber que hubo grandes y significativas mejorías en el estado de ánimo y en los síntomas asociados. En particular, encontramos una mejoría significativa en la frecuencia y gravedad de los sofocos diurnos (en un período de 24 horas), pero no hubo mejoría en la frecuencia o gravedad de los sudores nocturnos.

Esto sugiere que, aunque el tratamiento con vortioxetina mejoró la depresión, la ansiedad, el sueño, la fatiga y los sofocos, algunas mujeres pueden no experimentar un alivio significativo de los sudores nocturnos y pueden continuar con alteraciones del sueño. Este hallazgo es similar a uno de nuestros estudios anteriores en el que se utilizó duloxetine evaluada para TDM menopáusica y otros síntomas relacionados con la menopausia.

Aunque no se trató de un estudio clínico controlado con placebo, nuestro hallazgo para el tratamiento de los sofocos es coherente con el de otros tratamientos eficaces.

Además, en comparación con otros estudios que examinan la eficacia de otros agentes serotoninérgicos, la vortioxetina parece ser una opción prometedora. En estudios clínicos previos diseñados específicamente para el tratamiento de síntomas vasomotores, se demostró que el estradiol reduce la frecuencia de sofocos un 52,9%, mientras que la venlafaxina demostró reducir la frecuencia un 47,6%. El escitalopram reduce la frecuencia un 47% y el placebo, un 28,6%. **En este estudio de vortioxetina, la frecuencia de sofocos se redujo un 47,3%, similar a los tratamientos activos en estudios clínicos con estrógenos y con antidepresivos para síntomas vasomotores.**

Con respecto a la cognición, las participantes informaron una mejoría significativa en el CPFQ autoevaluado, lo que sugiere mejoría subjetiva. Sin embargo, las pruebas neurocognitivas no demostraron mejoría en las pruebas cognitivas computarizadas, con excepción del DSST. Pensamos que, subjetivamente, experimentaron mejorías, pero estas pueden haber estado principalmente relacionadas con un mejor estado de ánimo o eran demasiado sutiles para ser demostradas mediante las pruebas neurocognitivas formales.

La fortaleza de este estudio incluye el enfoque en una población que tiene un mayor riesgo de depresión. Comúnmente experimentan varios síntomas asociados con la menopausia, incluyendo sofocos, fatiga, dificultad para dormir y síntomas cognitivos. Evaluar este conjunto de síntomas en un solo estudio clínico nos ayuda a determinar el potencial de esta intervención en el tratamiento de mujeres de mediana edad que experimentan estos síntomas. Las principales limitaciones de este estudio incluyen un tamaño pequeño de la muestra y la falta de un grupo de control con placebo. Estos hallazgos preliminares apuntan a la necesidad de realizar, en un futuro, un ensayo más numeroso controlado con placebo.



CONCLUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio apoyan el uso de vortioxetina para tratar la depresión en la menopausia. Es importante destacar que, en general, la vortioxetina fue bien tolerada y los efectos adversos fueron leves y tolerables.

Supervisión médica y desarrollo:

Dr. David Fusaro

División Editorial y Medical Writers:

Red
agencia

m!co
MARKETING COMPANY



Para más información consulte al
Depto. Médico de Lundbeck Argentina S.A.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
Dardo Rocha 2858 PB (1642) San Isidro, Bs.As.
www.lundbeck.com.ar