

IMPLICACIONES CLÍNICAS DEL CAMBIO DE ANTIDEPRESIVOS EN PACIENTES CON DISFUNCIÓN SEXUAL EMERGENTE DEL TRATAMIENTO:

Una comparación entre vortioxetina y escitalopram



AUTOR

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

La disfunción sexual es un síntoma frecuente del **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** y puede constituir un efecto secundario del tratamiento con antidepressivos serotoninérgicos, tales como los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS) y los Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (ISRN).

El funcionamiento sexual puede mejorar a medida que mejoran los síntomas depresivos; sin embargo, la **Disfunción Sexual Emergente del Tratamiento (DSET)** es un efecto secundario que puede presentarse con una prevalencia estimada que varía del 4% al 73%, dependiendo del antidepressivo administrado.

Este amplio rango de prevalencia refleja la variación en las tasas de DSET entre los agentes antidepressivos, que puede verse afectada por la demografía de los pacientes y por las diferencias en las herramientas de evaluación utilizadas en los estudios.

Los ISRS y los ISRN afectan las tres fases del ciclo de respuesta sexual (deseo, excitación y orgasmo). La DSET puede observarse al principio del tratamiento y persistir después de que los síntomas depresivos se hayan moderado, lo cual es uno de los efectos secundarios más molestos del tratamiento. Esto puede reducir la autoestima, la calidad de vida y sobrecargar las relaciones interpersonales.

El TDM es una afección recurrente y a menudo crónica que requiere tratamiento a largo plazo.

En un estudio sobre el uso de antidepresivos en los Estados Unidos entre 2011 y 2014, aproximadamente el 21% de los hombres y el 27% de las mujeres informaron haber tomado antidepresivos durante 10 años, o más. Los pacientes con síntomas depresivos que experimentan DSET pueden no mencionar sus efectos secundarios sexuales, lo que puede llevar al incumplimiento del tratamiento o a la interrupción de este por completo. Las estrategias de manejo para aliviar el DSET incluyen cambios de dosis, suspensión de medicamentos, terapias complementarias para aliviar la disfunción sexual (*bupropión*) y cambio del antidepresivo.

La vortioxetina es un antidepresivo multimodal para el tratamiento del TDM, que combina dos modos de acción farmacológicos: modulación directa de la actividad del receptor 5-HT e inhibición de la recaptación de serotonina.

Durante el programa de desarrollo de vortioxetina, se realizaron varios estudios clínicos aleatorios controlados con placebo en adultos con TDM que evaluaron prospectivamente el DSET utilizando la Escala de Experiencias Sexuales de Arizona (ASEX). Los datos de estos estudios indicaron que las dosis más bajas de vortioxetina tenían incidencias de DSET similares a las del placebo y, aunque la DSET se acrecentaba al aumentar la dosis, ninguna dosis de vortioxetina tenía un riesgo significativamente mayor en comparación con placebo.

Para evaluar los efectos del cambio con vortioxetina en pacientes con TDM que experimentan DSET atribuido al tratamiento con ISRS (*citalopram, sertralina o paroxetina*), se realizó un estudio clínico directo de vortioxetina vs. escitalopram. Los análisis primarios demostraron que la vortioxetina fue superior al escitalopram en la mejoría de la disfunción sexual inducida por ISRS según lo evaluado por el Cuestionario de Cambios en el Funcionamiento Sexual-14 (*CSFQ-14*) y mantuvo la eficacia antidepresiva en hombres y mujeres adultos con TDM. Además, fue significativamente superior al escitalopram en las tres fases del ciclo de funcionamiento sexual. El objetivo del presente estudio fue proporcionar características descriptivas adicionales y análisis de DSET, eficacia antidepresiva y tolerabilidad. Además, se analizaron los Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento (*EAET*) con vortioxetina y con escitalopram.





MÉTODOS

El estudio fue una comparación directa de 8 semanas, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos, de dosis flexible, entre vortioxetina y escitalopram en hombres y mujeres con TDM (*impresiones clínicas globales [CGI-S] ≤ 3*) que experimentaban DSET inducido por ISRS. Los participantes a los que se les administró previamente citalopram, sertralina o paroxetina durante al menos 8 semanas antes del comienzo del estudio fueron elegidos para el cambio a vortioxetina o a escitalopram.

El objetivo del estudio principal fue evaluar la mejoría en la **disfunción sexual inducida por ISRS** en los participantes que **cambiaron a vortioxetina frente a escitalopram**, según lo evaluado por el CSFQ-14. En el estudio clínico, los participantes fueron asignados al azar por igual (1:1) para recibir dosis flexibles de vortioxetina (10 y 20 mg) o de escitalopram (10 y 20 mg) una vez al día.

El estudio clínico se llevó a cabo entre junio de 2011 y diciembre de 2013, y está registrado en ClinicalTrials.gov. En este se incluyó a hombres y mujeres de 18 a 55 años. Se eligió este rango de edad ya que las tasas de disfunción sexual primaria, así como las condiciones comórbidas o los tratamientos asociados con DSET, aumentan con la edad. El diagnóstico de TDM se realizó de acuerdo con el DSM-IV. Todos los participantes elegidos tenían que haber sido sexualmente activos al menos cada 2 semanas antes del inicio del uso de los antidepresivos y haber tenido DSET (evaluado por puntuaciones totales CSFQ-14 de ≤ 41 [mujeres] o ≤ 47 [hombres]), que se

atribuyó a su tratamiento actual con ISRS. Los participantes fueron excluidos si su disfunción sexual estaba asociada con una etiología diferente al tratamiento con ISRS, si habían experimentado un cambio importante en la relación durante el tratamiento con ISRS, o si ellos o sus parejas sexuales planeaban iniciar un tratamiento para la disfunción sexual durante el curso del estudio.

En el estudio clínico, los participantes fueron aleatorizados al inicio (*semana 0*) para recibir 10 mg de escitalopram o de vortioxetina durante la primera semana, y luego se titularon hasta 20 mg durante la segunda semana. Después de la segunda semana, se permitió la dosificación flexible (10/20 mg) en las visitas programadas.

El funcionamiento sexual se evaluó en cada visita mediante el CSFQ-14, un cuestionario estructurado, validado y autoinformado. Este incluye 14 ítems que se puntúan en una escala Likert de 5 puntos. Hay versiones separadas para hombres y para mujeres. Los puntajes totales posibles oscilan entre 14 y 70, donde los puntajes más bajos indican un peor funcionamiento sexual. Los resultados se evaluaron utilizando el cambio CSFQ-14 en las puntuaciones totales desde el inicio hasta la semana 8; los resultados adicionales incluyeron la eficacia antidepressiva según la evaluación de la Escala de Calificación de Depresión de Montgomery-Åsberg (*MADRS*), CGI-S y mejoría de CGI (*CGI-I*). Se evaluaron EAET para todos los participantes al inicio del estudio y al final de las semanas 1, 2, 4, 6 y 8.

El límite de edad seleccionado para las mujeres se relacionó con niveles reducidos de hormonas en las mujeres perimenopáusicas, lo que podría afectar el funcionamiento sexual. Por lo tanto, la cohorte de mujeres se dividió en participantes menores o mayores de 45 años. La administración de antidepresivos durante más de 1 año generalmente se asocia con un tratamiento a largo plazo. El uso previo de ISRS se dividió en dos subgrupos: participantes que tomaron ISRS durante ≤ 1 año o > 1 año.



RESULTADOS

De los 711 participantes examinados, 447 fueron asignados al azar, y 348 (77,9%) completaron el estudio.

56 (24,9%) participantes en el grupo de vortioxetina y 43 (19,4%) participantes en el grupo de escitalopram interrumpieron el estudio de forma prematura, con el retiro debido a un EAET que se produjo numéricamente en más participantes tratados con vortioxetina ($n = 20$; 8,9%) que los participantes tratados con escitalopram ($n = 14$; 6,3%). Al inicio, la mayoría de los participantes estaban en remisión, con remisión definida con puntuación total MADRS ≤ 10 . Las puntuaciones medias de MADRS al inicio del estudio fueron 7,9 y 8,3 para vortioxetina y para escitalopram, respectivamente.

Las puntuaciones medias de CSFQ-14 al inicio del estudio para la vortioxetina y para el escitalopram fueron 36,5 y 36,3, respectivamente, lo que indica una disfunción sexual significativa. Después de 2 semanas de tratamiento, la mayoría de los participantes recibió la dosis de 20 mg (escitalopram: 71,9%; vortioxetina: 65,6%).

No se observaron diferencias significativas en las características demográficas o clínicas iniciales entre los grupos de tratamiento con vortioxetina o con escitalopram en el estudio primario.

De los 447 participantes asignados al azar, aproximadamente la mitad fue tratada previamente con citalopram ($n = 235$), seguido de sertralina ($n = 146$) y de paroxetina ($n = 66$). Debido al pequeño tamaño de la muestra en el grupo de paroxetina, las conclusiones deben hacerse con cautela. Las puntuaciones totales de CSFQ-14 basales y la edad promedio fueron similares en los tratamientos previos con ISRS. La incidencia de eventos fue más alta en el grupo de citalopram y más baja en el grupo de sertralina. Los participantes que cambiaron a vortioxetina tuvieron mejoría en la puntuación total de CSFQ-14 significativamente mayores durante las 8 semanas de tratamiento que los que cambiaron a escitalopram, con diferencias entre los dos grupos que alcanzaron significación estadística en las semanas 4 y 8.

Estos análisis revelaron que las mejorías fueron mayores en el grupo de vortioxetina que en el grupo de escitalopram en casi todos los elementos individuales del funcionamiento sexual.

Se observaron mejorías en la función sexual tanto con vortioxetina como con escitalopram, independientemente del ISRS anterior. Los participantes en los subgrupos de citalopram /vortioxetina y sertralina/vortioxetina experimentaron una mejoría en el funcionamiento sexual general que aquellos participantes que fueron tratados con citalopram/escitalopram o sertralina/escitalopram, respectivamente, mientras que la mejoría con escitalopram se demostró en el subgrupo más pequeño: paroxetina/escitalopram.

Se observaron mejorías clínicamente significativas (aumento de dos o más puntos en CSFQ-14) ya en la semana 2, y continuaron aumentando para los tratados con vortioxetina, mientras que los participantes tratados con escitalopram parecieron experimentar una meseta.

Para los hombres que cambiaron de citalopram, se observaron mejorías en el funcionamiento sexual con vortioxetina frente a escitalopram; para las mujeres, el grado de mejoría fue similar entre las tratadas con citalopram/vortioxetina o citalopram/escitalopram; para las mujeres que cambiaron de sertralina, se observó una mejoría con vortioxetina mayor que con escitalopram, con

un grado de mejoría similar, aunque menor, observado en los hombres. Se observaron mejorías en los hombres que cambiaron de paroxetina a escitalopram (*paroxetina/escitalopram*) mayor que a vortioxetina (*paroxetina/vortioxetina*), aunque las observaciones del subgrupo de paroxetina deben interpretarse con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra. Nuestro análisis de la edad en el subgrupo de mujeres reveló que la mejoría en la función sexual fue mayor en el grupo de vortioxetina, independientemente de la edad. En mujeres ≤ 45 años, la mejoría en el grupo de vortioxetina sobre el grupo de escitalopram también fue estadísticamente significativa.

Los participantes con antecedentes de tratamiento previo con ISRS tuvieron mejorías significativamente mayores con vortioxetina que con escitalopram.

Aunque hubo una mejoría numéricamente mayor en el grupo tratado con vortioxetina frente al grupo de escitalopram, para los participantes con eventos traumáticos infantiles, las diferencias no fueron significativas.

En la población aleatorizada ($n = 447$), las puntuaciones totales de MADRS al inicio del estudio variaron ligeramente entre los subgrupos de ISRS anteriores: citalopram ($n = 234$), paroxetina ($n = 65$) y sertralina ($n = 146$). Se observaron leves mejorías en todos los subgrupos de ISRS anteriores desde el inicio hasta la semana 8, independientemente del tratamiento con vortioxetina o con escitalopram. Las mayores reducciones medias en las puntuaciones totales de MADRS se observaron en ambos grupos de tratamiento para los participantes que cambiaron de sertralina. Las reducciones en las puntuaciones de MADRS fueron más pequeñas para los subgrupos de paroxetina. Los del subgrupo de paroxetina/vortioxetina tuvieron las puntuaciones totales medias de MADRS más altas al inicio del estudio.



Los cambios en las puntuaciones CGI-S desde el inicio hasta la semana 8 fueron pequeños y, en general, coherentes con los cambios en las puntuaciones totales de MADRS. Las puntuaciones de CGI-I en la semana 8 fueron similares entre las cohortes de tratamiento analizadas por el tratamiento previo con ISRS, con puntuaciones medias que indicaron una mejoría mínima.

Al inicio del estudio, la mayoría de los participantes estaban en remisión, en comparación con los subgrupos de citalopram y de sertralina. El subgrupo de paroxetina tuvo un porcentaje menor de participantes en remisión en la semana 8. En general, las tasas de remisión en todos los subgrupos fueron similares durante el período de tratamiento de 8 semanas; en esta última semana no se observaron diferencias significativas en el porcentaje de remisiones de TDM entre los tratamientos con vortioxetina y con escitalopram respectivamente, independientemente de si los participantes cambiaron de citalopram, paroxetina o sertralina. Estos datos sugieren que el escitalopram o la vortioxetina en los niveles de dosis administrados en este estudio fueron adecuados para mantener la remisión durante al menos un período de 8 semanas en los participantes que cambiaron de la terapia con ISRS.

Tanto el escitalopram como la vortioxetina fueron bien tolerados, con bajas tasas de abstinencia debido a un EAET; se produjeron eventos adversos graves en un participante asignado al azar a escitalopram y en tres que fueron asignados al azar a vortioxetina.

Los EAET más frecuentes en el grupo de tratamiento con vortioxetina fueron náuseas (25,0%), dolor de cabeza (9,4%), mareos (8,0%) y prurito generalizado (5,8%).

El tratamiento previo con ISRS no pareció influir en la incidencia general o en el perfil de gravedad de los EAET en ninguno de los grupos, a excepción de las náuseas. Entre los participantes tratados con vortioxetina, la incidencia de náuseas emergentes del tratamiento fue mayor en los tratados previamente con citalopram (29,2%), y menor en los tratados previamente con paroxetina (20,0%) y sertralina (20,0%).

En general, las tasas de náuseas observadas en todos los grupos de tratamiento previo con ISRS que cambiaron a escitalopram fueron muy bajas (3,3-6,1%). Las tasas de náuseas para los participantes que cambiaron a vortioxetina desde un ISRS anterior fueron más altas (20-29,2%). Solo se informaron interrupciones del tratamiento debido a náuseas para los participantes que cambiaron a vortioxetina (7 que cambiaron de citalopram y 1 de paroxetina o sertralina).

En los participantes que previamente tomaron citalopram, la prevalencia de náuseas fue mayor en el grupo de tratamiento con vortioxetina que en el grupo de escitalopram durante todos los puntos del período de tratamiento.

Este efecto también se observó en participantes tratados previamente con paroxetina o con sertralina, excepto en varios momentos durante la semana 5 y la semana 8.

Las náuseas generalmente aparecieron durante la primera semana de tratamiento y se resolvieron dentro de los 14 días posteriores al inicio. La evolución temporal de los episodios de náuseas fue similar con escitalopram y con vortioxetina, con un inicio más frecuente durante la primera semana de tratamiento y con una duración de aproximadamente 2 semanas.





DISCUSIÓN

Las personas con TDM cuyos síntomas de depresión se tratan adecuadamente con terapia con ISRS pueden experimentar DSET, que puede afectar negativamente las relaciones y la calidad de vida. Hay pocos estudios controlados que evalúen los efectos del cambio directo de antidepresivos en pacientes cuyos síntomas depresivos son tratados adecuadamente con su antidepresivo existente, pero que están experimentando DSET. Este estudio proporciona información relevante sobre la tolerabilidad y eficacia del cambio de citalopram, sertralina o paroxetina de ISRS a vortioxetina o a escitalopram.

Teniendo en cuenta que las tasas de DSET varían según el tratamiento antidepresivo, investigamos si el ISRS previo al cambio tenía un efecto sobre el DSET posterior al cambio y eficacia con vortioxetina o con escitalopram.

Independientemente del ISRS anterior, los participantes en ambos grupos de tratamiento demostraron mantenimiento o mejoría en el funcionamiento sexual después del cambio directo.

Sin embargo, aquellos que cambiaron de sertralina a vortioxetina mostraron mayores puntuaciones totales de CSFQ-14 que aquellos que cambiaron a escitalopram. Las diferencias entre los tratamientos no fueron estadísticamente significativas para los participantes que cambiaron de paroxetina o de citalopram. Estos hallazgos preliminares sugieren que los mecanismos subyacentes a los efectos secundarios sexuales pueden responder de manera diferente al manejo posterior de la medicación.

En los hombres que cambiaron de paroxetina, se observaron mejorías numéricamente mayores con escitalopram en comparación con vortioxetina, pero el tamaño de la muestra fue pequeño y la diferencia no fue estadísticamente significativa. Aunque se observó alguna diferencia entre hombres y mujeres en el cambio desde el inicio en la función del CSFQ-14, el pequeño número de participantes en cada subgrupo limitó la interpretación de estos hallazgos.

Debido a que los factores que predicen los resultados de DSET después del cambio del antidepresivo no se han caracterizado bien, evaluamos si las características de los participantes eran predictivas de una mejoría después de cambiar a vortioxetina frente a escitalopram. Las características de los participantes, incluidos la edad y el sexo (≤ 45 años, mujer), al menos 1 año de tratamiento previo con ISRS y tratamiento previo con sertralina, otros ISRS o terapias sin ISRS fueron todos factores que parecieron correlacionarse con las mejorías mediadas por la vortioxetina en el funcionamiento sexual.

Aunque la diferencia en el efecto del tratamiento en la puntuación total del CSFQ fue estadísticamente significativa para cada uno de los subgrupos de participantes enumerados anteriormente, los tamaños de las muestras variaron entre los grupos de la misma categoría. Dado que este estudio no tuvo el poder estadístico suficiente para detectar diferencias entre los subgrupos, se requerirá más investigación para determinar si estos y otros factores específicos del participante afectan significativamente las mejoras en el funcionamiento sexual mediadas por la vortioxetina.

Los participantes que cambiaron directamente de citalopram, sertralina o paroxetina a escitalopram o a vortioxetina mantuvieron la eficacia antidepressiva, como lo demuestran las puntuaciones medias de MADRS y las tasas de remisión. En los participantes que cambiaron de citalopram, se observaron mejoras numéricamente mayores en las puntuaciones totales de MADRS con vortioxetina en comparación con escitalopram. En la subpoblación de participantes que cambiaron de paroxetina o sertralina, solo se observaron diferencias modestas entre los grupos de tratamiento.

Sin embargo, la interpretación de los cambios en la puntuación total MADRS entre los participantes que habían recibido previamente paroxetina está limitada por el pequeño tamaño de la muestra. Las mejoras observadas con escitalopram frente a vortioxetina después del cambio de sertralina pueden reflejar la mayor gravedad de la depresión inicial en el grupo de escitalopram.

Los hallazgos del presente estudio demostraron que, en adultos con TDM bien tratado y con disfunción sexual asociada a ISRS, un cambio en la terapia con vortioxetina una vez al día fue un enfoque seguro y viable para mejorar el funcionamiento sexual mientras se mantiene la eficacia antidepressiva.

De acuerdo con estos hallazgos, los resultados de los presentes análisis sugieren que un cambio directo de la terapia con ISRS a vortioxetina sigue siendo beneficioso en cuanto a eficacia y no se ve afectado significativamente por el tratamiento previo con ISRS. Con respecto a la seguridad

y a la tolerabilidad, las náuseas fueron temporales, independientemente del tratamiento. En general, se resolvieron después de 14 días. Sin embargo, se observaron tasas más altas de náuseas con vortioxetina que con escitalopram, y este efecto persistió durante todo el período de tratamiento. Estas pueden estar relacionadas con la actividad agonista del receptor 5-HT_{1A} de vortioxetina, aunque vale la pena señalar que esta misma actividad de la vortioxetina también puede contribuir a las mayores mejoras en DSET con vortioxetina en comparación con escitalopram. Si bien la incidencia de EAET fue generalmente comparable entre los grupos de tratamiento, las náuseas, los mareos y el prurito (*para aquellos que tomaron citalopram previamente*) fueron más frecuentes en el grupo de vortioxetina. En la práctica clínica, sin embargo, el riesgo y la gravedad de náuseas, mareos y prurito generalizado con vortioxetina pueden considerarse razonables, especialmente cuando se cambia a los pacientes a agentes que pueden mejorar los DSET cuando los antidepressivos anteriores no lo han logrado.

Las estrategias incluyen iniciar el tratamiento con vortioxetina a una dosis más baja, como 5 mg (*y posiblemente disminuir gradualmente mientras se toma esta dosis para evitar la interrupción abrupta del ISRS anterior*) y/o aumentar la dosis de inicio durante un período de tiempo más largo, en lugar de después solo 1 semana. Si bien existe una relación de dosis con DSET en dosis más altas de vortioxetina, la mayoría de los sujetos (75,9%) permanecieron en la dosis de 20 mg durante el estudio, el aumento a 20 mg de vortioxetina se realizó durante este breve período de tiempo para asegurar la evaluación de la eficacia antidepressiva y la disfunción sexual a la dosis más alta aprobada. Por lo tanto, existen muchas opciones para abordar los síntomas de náuseas asociados al tratamiento, así como los indicativos de disfunción sexual.

La interpretación de estos hallazgos está limitada por la naturaleza del diseño del estudio; solo se incluyó un comparador activo en el estudio primario, y la inscripción no se estratificó por tratamientos previos con ISRS, lo que limita nuestra capacidad para detectar diferencias estadísticamente significativas. El estudio no tenía poder estadístico para análisis de subgrupos de los criterios de valoración primarios o de eficacia; por lo tanto, queda por explorar el impacto clínico relativo sobre los síntomas de depresión al cambiar abruptamente a vortioxetina versus cambiar a otro que no sea ISRS.





CONCLUSIÓN

Estos análisis respaldan los hallazgos de que cambiar la terapia antidepresiva ISRS por vortioxetina en pacientes adultos con TDM bien tratados que experimentan DSET puede mejorar la disfunción sexual, independientemente del ISRS anterior (*citalopram, sertralina y paroxetina*), mientras se mantienen la eficacia y tolerabilidad antidepresivas.

En general, cambiar la terapia antidepresiva por vortioxetina parece ser una alternativa segura y eficaz para los pacientes que experimentan disfunción sexual durante la terapia antidepresiva con un ISRS.

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