Desvenlafaxina, un inhibidor de la recaptación de serotonina-norepinefrina, alivia los fogajes

For the Study 315 Investigators. Efficacy and tolerability of desven-lafaxine succinate treatment for menopausal vasomotor symptoms: a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 2008; 111: 77-87.

SPEROFF L, GASS M, CONSTANTINE G, OLIVIER S.

Nivel de evidencia: I

Una dosis de 100 mg de desvenlafaxina por día reduce significativamente el número y la severidad de los fogajes en mujeres posmenopáusicas y puede ser una efectiva alternativa de la terapia hormonal (TH) para los fogajes moderados a severos, fue lo que encontró este trabajo multicéntrico randomizado, controlado con placebo y doble ciego.

El trabajo incluyó 707 mujeres posmenopáusicas sanas (edad promedio 53.47 años; rango, 37-38 años) con 50 o más fogajes moderados a severos por semana y midió la eficacia y seguridad de 50, 100, 150 0 200 mg de dosis de la droga para el tratamiento de los fogajes. Los participantes fueron randomizados en asignación a recibir una de las cuatro dosis y placebo, por 52 semanas. El objetivo primario fue el cambio promedio diario del número de fogajes moderados a severos y el puntaje de severidad de los fogajes comparados con el placebo a las semanas 4 y 12. Los objetivos secundarios incluyeron la proporción de mujeres que alcanzaron el 50% y 75% de reducción en el número de fogajes, el tiempo de inicio de la acción, cambios diarios de número de los fogajes leves moderados y severos y cambios en el número de despertares durante la noche.

Las mujeres tenían diarios de la frecuencia y severidad de los fogajes a través del estudio.

Las reducciones de fogajes moderados y severos de la línea de base a la semana 123 fueron 55%, 64%, 60% y 60% para desvenlafaxina 50, 100, 150 y 200 mg respectivamente, y 51% para el grupo placebo. Una dosis de 100 mg de desvenlafaxina por día produce una disminución significativamente mayor en el promedio de fogajes diarios moderados a severos comparados con el placebo a las cuatro semanas (-6.62 comparados con -5.22 fogajes; p=0.013) y doce semanas (-7.23 comparado con -5.50 fogajes; p=0.005). Las tres dosis produjeron menores reducciones en el número de fogajes.

La eficacia, definida como el tiempo en alcanzar el 50% de reducción en el número de fogajes, alcanzó a la semana del tratamiento con desvenlafaxina comparado con 3 a 4 semanas con placebo. La mitad de las mujeres que recibían 100 mg tenían un 75% de reducción en número de fogajes moderados a severos comparados con 29% en el grupo placebo a las 12 semanas (p=0.020). Eventos adversos con 100 mg de desvenlafaxina fueron confinados a la primera semana de tratamiento

Comentario. Aunque un número de neuromoduladores ha demostrado eficacia en el manejo de los fogajes en el envejecimiento reproductivo, el éxito está lejos. Mientras la eficacia de los compuestos emparentados con venlafaxina en el manejo de los fogajes está bien descrito[1], el estudio actual capta la eficacia del metabolito de la venlafaxina, la desvenlafaxina, en el manejo de los fogajes moderados y severos.

El rigor científico del diseño del estudio, la metodología y los objetivos primarios y secundarios son encomiables. Mientras la introducción da una visión global sucinta de la acción biológica de la desvenlafaxina, se le deja al lector la ponderación detrás de este conocimiento.

Se supone que la desvenlafaxina podría ser mejor tolerada, más eficaz y con menos efectos secundarios que su compuesto pariente la venlafaxine.

Los datos presentados reaseguran y detallan que la eficacia de la desvenlafaxina en mujeres posmenopáusicas sintomáticas pero sanas emerge de la exploración detallada dando la disponibilidad de alternativas terapéuticas. Casi el 4% de las participantes en el grupo activo

experimentó serios efectos adversos durante y después de la terapia; es de anotar que no hubo datos comparativos para el grupo placebo de eventos adversos identificados. Una alta prevalencia de hipertensión (casi 6% vs. 1%; no se da la magnitud estadística de esta diferencia) anotada en las asignadas a tratamiento, es preocupante, especialmente dada la incidencia de eventos cardiovasculares (cinco mujeres en el brazo activo experimentaron eventos miocárdicos agudos frente a ninguno en el grupo placebo). Los investigadores nos aseguran que esos eventos adversos experimentados tenían tres o más factores de riesgo preexistentes, y por lo tanto no se pueden relacionar a la dosis ni a una relación causal; esto "presumió" como un pedido inocente de ser "establecido" como aprendimos al final con el dietietilbestol, inhibidores COX2 y más recientemente con las tiazolidindionas donde la promesa de la eficacia de la droga fue eventualmente sobredimensionada sobre los riesgos[2-4].

Aunque la severidad de la patología coronaria subsecuente se atribuye a la cronicidad de la enfermedad cardiovascular, como sugieren los autores, estas mujeres, sin embargo, llenan los criterios de ser sanas y por lo tanto fueron representativas de salud general, sintomáticas de una población posmenopáusica que busca cuidado de salud para síntomas molestos.

Los autores adicionalmente sugieren que la falta de eventos cardiovasculares similares en el grupo placebo puede estar relacionada con lo pequeño de la muestra. En este último contexto, los paradigmas asignados del estudio deben revisarse; la asignación 2:2:2:2:1, mientras se asegura lo adecuado de los datos para establecer la eficacia de la droga intrínsicamente, queda corta en la impenetrabilidad de los parámetros de seguridad, como se destaca por los datos de eventos adversos serios que, aunque sin importancia estadística, merecen una lectura cuidadosa.

Como los "baby Boomers" pasan el declinar reproductivo y a la existente aunque disminuida paranoia acerca de la terapia hormonal, los presentes datos son bienvenidos además de un gran repertorio de agentes que ofrecen eficacia para los molestos fogajes. La responsabilidad, sin embargo, queda sobre la comunidad científica para explorar posteriormente y medir aspectos de seguridad de la desvenlafaxina para el uso en las sintomáticas pero sanas mujeres posmenopáusicas. La reafirmación en este último contexto es ofrecida en los resultados de estudios en curso.

Lubna Pal, MD
Assistant Professor
Department of Obstetrics, Gynecology and Reproductive Sciences
Yale University School of Medicine
New Haven, CT

Referencias

1. Loprinzi C, Kugler JW, Sloan JA, et al. Venlafaxine in the management of hot flashes in survivors of breast cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2000; 356: 2059-2063.
2. Rubin MM. Antenatal exposure to DES: lessons learned...future concerns. *Obstet Gynecol Surv* 2007; 62: 548-555.
3. Funk CD, Fitzgerald GA. COX-2 inhibitors and cardiovascular risk. *J Cardiovasc Pharmacol* 2007; 50: 470-479.
4. Singh S, Loke YK, Furberg CD. Long-term risk of cardiovascular events with rosiglitazone: a meta-analysis. *JAMA* 2007; 298: 1189-1195.