

RESEARCH ARTICLE

Julio
2017



YING WANG

GEORGE G. NOMIKOS

AZIZ KARIM

MELVIN MUNSAKA

MICHAEL SERENKO

MAGGIE LIOSATOS

STUART HARRIS

¿LA VORTIOXETINA AFECTA LA REPOLARIZACIÓN CARDIACA?

Efecto de la vortioxetina en la repolarización cardiaca
en varones adultos sanos

**Clinical Pharmacology in Drug Development*

2(4) 298–309

DOI: 10.1002/cpdd.51

INTRO

Vortioxetina es un nuevo antidepresivo multimodal actualmente en fase III de desarrollo para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (TDM). Es un antagonista del receptor 5-HT₃ y 5-HT₇, es agonista parcial del receptor 5-HT_{1b}, es agonista del receptor 5-HT_{1a} y es inhibidor del transportador de serotonina.

El TDM es un trastorno multifactorial, por ello la vortioxetina es adecuada para el tratamiento, ya que posee múltiples propiedades terapéuticas.

La prolongación del intervalo QT puede predisponer a potenciales arritmias mortales, las prolongaciones QTc ajustadas de > 20 ms son consideradas un factor de riesgo definido para torsade de pointes. Aunque es rara la aparición de esta arritmia con la administración de fármacos no cardiovasculares, la gravedad del evento justifica la evaluación. De acuerdo a la Conferencia Internacional de Amonización de Requisitos Técnicos para el registro de Productos Farmacéuticos para uso Humano (ICH) con las directrices formuladas (E14) se llevó a cabo un estudio QT / QTc (TQT) para detectar posibles efectos proarrítmicos en fármacos no cardiovasculares. Los estudios TQT fueron diseñados para determinar si el fármaco tiene un umbral farmacológico sobre la repolarización cardíaca, detectado por la prolongación QT / QTc, el objetivo de este estudio fue evaluar los efectos de la vortioxetina sobre la repolarización cardíaca después de múltiples dosis orales de vortioxetina de acuerdo con las actuales directrices del ICH-E14.

PALABRAS CLAVE

- Vortioxetina
- Repolarización cardíaca
- Qtc

Los criterios de exclusión fueron: enfermedades cardíacas, abuso de sustancias, infección por HIV, cáncer abdominal, torácico o cirugía vascular no periférica; electrocardiograma anormal (ECG) y antecedentes familiares de síndrome de QT largo, presión arterial anormal o hipersensibilidad a los medicamentos del estudio, antecedentes de terapia con inhibidores de la recaptación selectiva de serotonina o serotonina-norepinefrina, inhibidores de la monoaminoxidasa, tabaco y productos con nicotina.

Se trató de un grupo de fase I, doble ciego, aleatorizado, donde los sujetos recibieron tratamiento durante 14 días y fueron divididos en 4 grupos: (1) vortioxetina 10 mg / día, (2) vortioxetina 40 mg / día, (3) placebo o (4) placebo para los días 1 a 13 seguido de una dosis única de moxifloxacina 400 mg el día 14.

El diseño paralelo de dosis múltiple fue elegido porque vortioxetina y sus metabolitos tienen vida media prolongada (50- 70 horas) y requieren un período de dosificación de 14 días para las concentraciones del fármaco en estado estacionario.

La dosis de 40 mg se entendió como la dosis de vortioxetina supraterapéutica porque se considera la dosis más alta sin intolerancia significativa.

Se seleccionó la moxifloxacina como control positivo debido a su conocida prolongación de QT / QTc en humanos. Se obtuvieron ECG de 12 derivaciones digitalmente al inicio y el día 14 del tratamiento.

Debido a que el QT depende de la frecuencia cardíaca, la corrección (QTc) se da para permitir la comparación de intervalos QT en diferentes frecuencias cardíacas.

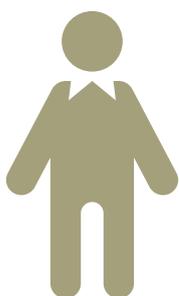
La seguridad fue evaluada por la presencia de efectos adversos (EA), pruebas clínicas de laboratorio, signos vitales, exámenes físicos y una revisión de seguridad de los datos del ECG.

Se analizó el QT / QTc basado en el promedio de tres mediciones alrededor del tiempo hasta que se alcanzó la concentración máxima de vortioxetina y sus metabolitos.

El porcentaje de sujetos que mostraron T anormal y ondas U también fue documentado. Por último se enumeró que se utilizaron estadísticas de tipo descriptivo para resumir los parámetros farmacocinéticos y los EA.

MÉTODOS

El estudio incluyó a hombres sanos (de 18 a 45 años) con un peso de aproximadamente 50 kg.



18 a 45
AÑOS

50_{KG.}

RESULTADOS

Se examinaron un total de 606 sujetos, de los cuales 328 completaron el estudio. El análisis del ECG incluyó a todos los sujetos que recibieron algún tratamiento y tenían datos digitales de ECG antes de la dosificación.

No hubo diferencias notables relacionadas con el tratamiento en la proporción de sujetos con eventos atípicos predefinidos para intervalo PR, intervalo QRS, taquicardia o bradicardia.

El análisis categórico mostró que ningún receptor de vortioxetina en la dosis de 10 ó 40 mg experimentó un $QTc > 450$ ms o un cambio desde la línea de base > 60 ms. De acuerdo con los criterios de análisis del ICH-E14 no hubo diferencias entre vortioxetina y placebo para eventos categóricos.

El efecto de la vortioxetina en la frecuencia cardíaca se dio en el cambio medio ajustado en función de la frecuencia observada el día 14 en el placebo y moxifloxacina 400 mg en los grupos de tratamiento y varió de 5,5 a 8,9 latidos por minuto y de 7,5 a 11,1 latidos por minuto, respectivamente.

El promedio de tiempo desde la línea de base en la frecuencia cardíaca para los grupos de vortioxetina 10 mg y 40 mg variaron de 2,9 a 5,6 latidos por minuto y de 1,3 a 5,1 latidos por minuto, respectivamente.

Los cambios en la frecuencia cardíaca en sujetos que recibieron vortioxetina 10 o 40 mg no se consideraron clínicamente significativos.

El EA más común fue la dermatitis por contacto relacionada con la aplicación de los electrodos del ECG. La mayoría de los EA fueron leves o moderados.

Tampoco se reportaron cambios clínicamente significativos en los análisis de laboratorio, en los valores de análisis de orina, en los hallazgos físicos o en el ECG.

DISCUSIÓN

Las directrices de la ICH-E14 proporcionan recomendaciones a fin de realizar estudios con el objetivo de identificar drogas que requieren una evaluación adicional. El objetivo es prevenir EA raros pero graves (por ejemplo, muerte súbita cardíaca, torsade de pointes) asociados con una repolarización cardíaca. El presente estudio se diseñó en base al ICH-E14, un diseño paralelo fue apropiado porque la vortioxetina y sus metabolitos tienen vida media largas, moxifloxacina fue elegida como el control positivo debido a su efecto sobre la repolarización cardíaca, la prolongación inducida por moxifloxacina del QT observada en el presente estudio es consistente con lo hallado en otros estudios, validando así el procedimiento del estudio; en el mismo se evaluó dos dosis de vortioxetina: 10 mg (dosis terapéutica) y 40 mg (dosis supraterapéutica). Esta práctica es común en este tipo de estudios y permite una aproximación razonable de la mayor exposición a los fármacos.

Los hallazgos indican que la vortioxetina una vez al día (10 y 40 mg) durante 14 días no tiene efectos clínicamente significativos sobre la repolarización cardíaca en individuos sanos. Aunque no se observó ningún efecto en individuos sanos, estos resultados no deben ser generalizados a otras poblaciones de pacientes no evaluadas en este estudio, tal es el caso de mujeres, pacientes con enfermedades cardíacas y grupos étnicos y raciales (por ejemplo, Asia oriental). Las directrices del ICH-E14 establecen que todos los fármacos con un intervalo QTc de 450 ms y aquellos con prolongaciones de más de 30 ms deben ser reportados como valores atípicos. **Los resultados farmacocinéticos de este estudio fueron consistentes con los observados en estudios previos; esto indica que la vortioxetina a nivel clínico en las dosis terapéuticas no prolonga el intervalo QTc y no afecta la repolarización cardíaca en hombres sanos.**

Estudio doble ciego aleatorizado



1 **328** 
HOMBRES SANOS
DIVIDIDOS EN
4 GRUPOS:

- VORTIOXETINA 10 MG/D
- VORTIOXETINA 40 MG/D
- PLACEBO
- PLACEBO + MOXIFLOXACINA

2 **SEGUIMIENTO CON ECG
VERIFICADO POR CARDIÓLOGO**

3 **SE REALIZARON CONTROLES DE FC,
LABORATORIO Y REPORTE DE EA**

RESULTADOS

A) VORTIOXETINA NO MOSTRÓ CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN LA REPOLARIZACIÓN CARDÍACA

B) LOS EA FUERON LEVES



Lundbeck Argentina S.A.
Dardo Rocha 2926, (1642) San Isidro, Bs.As.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
www.lundbeck.com.ar

Para más información consulte al
Depto. Médico de Lundbeck Argentina S.A.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
Dardo Rocha 2926, (1642) San Isidro, Bs.As.
www.lundbeck.com.ar

