



DESARROLLO

DR. ALVANO, SEBASTIÁN.

VORTIOXETINA: REVISIÓN DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

2º parte: Seguridad y tolerabilidad de la vortioxetina. Estudios controlados aleatorizados (ECAs) y estudios abiertos. NNH y LHH.

DR. ALVANO, SEBASTIÁN

Curriculum vitae

- . Médico Diploma de Honor, UBA
- . Médico Psiquiatra Universitario, UBA
- . Co fundador, Director y Profesor Estable de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favaloro
- . Doc. adscripto, 1º Cát. de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA
- . Fellow of the American Psychiatric Assoc., APA
- . Fellow of the Collegium Internationale Neuro-Psychopharmacologicum, C/INP
- . Presidente honorario y Miembro del Consejo Asesor de la Asoc. de Psicofarmacología y Neurociencia Arg., APNA
- . www.sebastianalvano.com.ar

I INTRODUCCIÓN

La **vortioxetina** ha sido el último antidepresivo aprobado por la *Food and Drug Administration (FDA)* de los EE.UU. La dosis inicial recomendada es de **10 mg** administrados por vía oral una vez al día sin importar las comidas. La misma debe aumentarse a **20 mg / día**, según la tolerancia del paciente (considerando **5 mg / día** para pacientes que no toleran dosis más altas).

En esta revisión sobre las principales características farmacológicas de la vortioxetina desarrollaremos, a través de tres artículos, una actualización de la evidencia disponible.

En este 2º artículo se desarrollará el perfil de efectos adversos, el cual está íntimamente relacionado con la 1ª publicación en la cual hemos tratado la evidencia sobre la eficacia de la droga. Los fármacos se recomiendan, entre otras variables, según sus índices de eficacia / tolerabilidad. Este concepto cobra aún mayor importancia para la aplicación de las dosis terapéuticas más altas como la de 20 mg.

Si bien la eficacia es un parámetro central a considerar en los diferentes niveles de evidencia, esta no es la única variable a tener en cuenta para la toma de decisiones terapéuticas. En las normativas de tratamiento habitualmente se tienen en cuenta los “grados de recomendación” o la “línea de tratamiento recomendada”, que consideran la relación riesgo-beneficio de la intervención terapéutica evaluada ⁽¹⁾⁽²⁾.

Así, no se debe confundir “niveles o categorías de evidencia” con “grados de recomendación” o “línea de tratamiento recomendada” ⁽²⁾.

De esta forma, un tratamiento de “primera línea” representa un equilibrio de eficacia y tolerabilidad basado en los niveles de evidencia y apoyo clínico. Este último se entiende como el consenso de expertos, el cual, por sí solo (o sea, sin trabajos clínicos que lo avalen) constituye el último nivel de evidencia sobre la terapéutica a utilizar, pero es de central importancia para asegurar que las intervenciones apoyadas en niveles superiores de evidencia sean realistas y aplicables en la práctica clínica en una región determinada y en un paciente en concreto ⁽²⁾.

Por lo tanto, los tratamientos con mayores niveles de evidencia, una vez mencionados y citados, podrán ser recalificados debido a diferentes problemas clínicos, como las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) y el costo de la intervención, entre otros criterios ⁽³⁾⁽²⁾. Las interacciones farmacológicas son otro factor a considerar en los grados de recomendación, sobre todo en los pacientes que reciben múltiples fármacos y cuando se recomiendan determinadas combinaciones de drogas ⁽²⁾.

Los tratamientos de “segunda” y “tercera línea” se reservan para situaciones en las que los tratamientos de “primera línea” no están indicados, o no se pueden utilizar, o cuando los de primera línea no funcionaron ⁽³⁾⁽²⁾.

De acuerdo a lo mencionado se puede observar que las guías de la *Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (World Federation of Societies of Biological Psychiatry -WFSBP)* ⁽⁴⁾, presentan 5 grados de recomendaciones (GR) derivados de la categoría de evidencia (CE) basados en la eficacia y de aspectos adicionales como seguridad, tolerabilidad y potencial de interacciones. Dentro de estos en los grados de recomendación 1 y 2 se considera la mayor categoría de evidencia (CE: A) con una relación riesgo beneficio que debe ser “buena” para el GR 1, y “moderada” para el GR 2.

Por su parte las guías de la *Red Canadiense para el Tratamiento de los trastornos del Humor y de Ansiedad* (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments

REFERENCIAS

1 Bandelow B, Zohar J, Kasper S, Moller HJ. How to grade categories of evidence. *World J Biol Psychiatry* 9(4):242-247, 2008.

2 Alvano SA. “Medicina basada en la evidencia. Importancia y aplicación”. En: Alvano SA. *Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos*. 1ª ed. Buenos Aires, Editorial SIIIC, 2016: 377-395.

3 Kennedy SH, Lam RM, Parikh SV, Patten SC, Ravindran AV. *Canadian Network for*

Mood and Anxiety Treatments (CANMAT). Clinical guidelines for the management of major depressive disorder in adults. J Affect Disord 117:1-64, 2009.

4 World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP). *Guidelines for biological treatment of unipolar depressive disorders, part 1: update 2013 on the acute and continuation treatment of unipolar depressive disorders. The World Journal of Biological Psychiatry* 14:334-385, 2013.

5 Kennedy SH, et al. *Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie* 2016, Vol. 61(9) 540-560

6 Ketter T. *A Handbook of Diagnosis and Treatment of Bipolar Disorders* American Psychiatric Publishing, Inc. 2009

7 Pita Fernández S, Pértega Díaz S.

Significancia estadística y relevancia clínica. *Cad Aten Primaria* 8:191-195, 2001.

8 Citrome L. *Vortioxetine for major depressive disorder: an indirect comparison with duloxetine, escitalopram, levomilnacipran, sertraline, venlafaxine, and vilazodone, using number needed to treat, number needed to harm, and likelihood to be helped or harmed. Journal of Affective Disorders* 196:225-233, 2016.

9 Salagre E, et al. *Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor.*

-CANMAT) ⁽⁵⁾ considera tres líneas de tratamiento recomendadas:

- 1^o línea: Evidencia de nivel 1 o nivel 2 + apoyo clínico.
- 2^o línea: Evidencia de nivel 3 o superior + apoyo clínico.
- 3^o línea: Evidencia de nivel 4 o superior + soporte clínico.

El apoyo clínico se refiere a la aplicación de la opinión de expertos de los comités de CANMAT para garantizar que las intervenciones respaldadas por evidencia sean factibles y relevantes para la práctica clínica. Por lo tanto, los tratamientos con niveles más altos de evidencia pueden recategorizarse a líneas inferiores de tratamiento debido a problemas en la clínica tales como efectos secundarios o perfil de seguridad.

Hemos visto entonces que las RAM, al igual que la eficacia juegan un importante rol para determinar el “grado de recomendación” o “línea de tratamiento recomendada”. En este sentido determinadas variables como el NNT, el NNH y el LHH, son de gran utilidad.

NOCIONES SOBRE: NNT · NND (O NNH) · LHH

- **NNT** El NNT nos indica, indirectamente, la eficacia del fármaco, y se puede entender como el número esperado de pacientes que necesitan ser tratados para obtener un buen resultado adicional (considerando respuesta, remisión, prevención de la recaída o recidiva) atribuible a la intervención, en comparación con aquella de control ⁽²⁾. Su cálculo es relativamente sencillo; consiste en la evaluación de la inversa de la reducción del riesgo absoluto (diferencia entre las tasas de respuesta de un tratamiento y una intervención control). Por lo tanto, si un medicamento y el placebo tienen tasas de respuesta del 55% y el 35%, respectivamente, el NNT para la respuesta será: $1 / (0.55 - 0.35) = 1 / 0.20 = 5$

Es decir que el NNT es el número de pacientes que habría que tratar, en nuestro caso 5, para que en un paciente adicional se obtenga un desenlace favorable (o se prevenga un desenlace desfavorable), en comparación con placebo ⁽²⁾. Cuanto más reducido

es el NNT, la magnitud del efecto del tratamiento es mayor; así, un NNT bajo es una medida que nos indica, indirectamente, que el fármaco es eficaz para esa indicación (según el parámetro empleado: respuesta, remisión, prevención de la recaída o recidiva). Lamentablemente, los NNT muy bajos (por ejemplo, 1 o 2) siguen siendo objetivos no alcanzados. Generalmente, los fármacos aprobados por la FDA tienen un NNT de entre 3 y 9. Los fármacos con un NNT de 20 o más representan opciones que probablemente no brindan ayuda ^{(6) (2)}.

- **NNH** De manera similar al NNT se utiliza el número necesario de pacientes a dañar (NNH [number need to harm]), es el número esperado de pacientes que tendrían que ser tratados para que un paciente adicional experimente una RAM, en comparación con una intervención control ⁽²⁾.

El NNH para efectos adversos se calcula mediante la evaluación de la inversa del aumento del riesgo absoluto (diferencia en las tasas de efectos adversos de un tratamiento y una intervención control). Así, si un medicamento y el placebo tuvieron tasas de sedación del 40% y el 20%, respectivamente, el NNH para la sedación sería: $100\% / (40\% - 20\%) = 100/20 = 5$. De esta manera, 5 pacientes necesitarían ser tratados para esperar encontrar uno más con sedación, en comparación con placebo. Así, inversamente a lo esperado para el NNT, cuanto mayor sea el NNH, más aplicable será la utilización del fármaco, ya que este será más seguro ^{(2) (6) (7)}.

- **LHH** Finalmente, en relación con el NNT y el NNH se puede calcular la probabilidad de ser ayudado o perjudicado (LHH [likelihood to be helped or harmed]). Esto es, la relación NNH/NNT y puede utilizarse para mostrar el equilibrio entre la eficacia y la tolerabilidad. Si un medicamento tiene un NNH de 10 y un NNT de 5, el LHH es de 2, lo que significa que la probabilidad de ser ayudado es del doble que la probabilidad de sufrir daños. Los LHH más altos representan mejores resultados ^{(2) (6)}.

Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2017.

10 Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2014;10:1297-307

11 Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, Bobo WV. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: An overview of the primary and secondary literature. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1193-212

12 Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, Bobo WV. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: An overview of the primary and secondary literature. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1193-212.

13 Frampton JE. Vortioxetine: A review in cognitive dysfunction in depression. *Drugs*. 2016;76:1675-82

14 Connolly KR, Thase ME. Vortioxetine: A new treatment for major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:421-31.

15 Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27:215-23

16 Baldwin D, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *Journal of Psychopharmacology* 2016, Vol. 30(3) 242-252

17 Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012; 15, 589-600.

18 Baldwin D, S., Loft H., Dragheim M., A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012; 22, 482-491.

I DESARROLLO

Un estudio evaluó la **vortioxetina (5-20 mg)** para el *Trastorno Depresivo Mayor (TDM)*, en una comparación indirecta con duloxetina, escitalopram, levomilnacipran, sertralina, venlafaxina, y vilazodona, usando el *NNT*, el *NNH* y el *LHH* (8). En este trabajo para el *LHH* se valora *NNH* para la interrupción debido a un evento adverso / *NNT* para la respuesta. El *LHH* para **vortioxetina** fue el más alto (5.1) **entre todos los comparadores**, lo cual significa que la **vortioxetina** es 5.1 veces más probable que esté asociada con la respuesta, que con la interrupción debido a un efecto adverso, en comparación con el placebo.

En un trabajo reciente de revisión bibliográfica sistemática de la evidencia disponible sobre **vortioxetina** (*Salagre E. y col. 2017*)⁽⁹⁾ se concluye que el fármaco además de demostrar eficacia antidepressiva, disminuir el número de recaídas respecto a placebo y exhibir una acción procognitiva independiente de su efecto antidepressivo, muestra un excelente nivel de tolerabilidad. Las *RAM* más frecuentes, que presenta el fármaco son náuseas y vómitos, con un efecto transitorio y dosis-dependiente. Según esta revisión la vortioxetina no parece producir alteraciones cardiovasculares, ni inducir un aumento de peso significativo; además, se asociaría con menores efectos secundarios en la esfera sexual, al menos a dosis bajas, por lo que sería una alternativa a considerar en pacientes con inadecuada adherencia al tratamiento por quejas de disfunción sexual⁽¹⁰⁾. Por otro lado, la vida media prolongada de **vortioxetina** facilita la administración en una única dosis diaria y disminuye el riesgo de síndrome de discontinuación⁽¹¹⁾.

Así, la **vortioxetina** sería recomendada en pacientes con mala tolerancia a otros tratamientos antidepressivos, especialmente debido a efectos secundarios en la esfera sexual, tal y como se ha apuntado en revisiones anteriores^{(10),(12),(13),(14)}. Además, su acción procognitiva y la escasa incidencia de somnolencia o alteraciones cardiológicas la convierten en una alternativa a considerar en la población anciana^{(12),(14)}, si bien solo se ha realizado un ensayo clínico en esta población, con resultados positivos y buena tolerabilidad⁽¹⁵⁾.

El trabajo de *David Baldwin*, y colaboradores (2016)⁽¹⁶⁾, estudia la seguridad y tolerabilidad de la **vortioxetina**, analizando la mayor parte de *ECAs* y estudios abiertos publicados. Para tal análisis se tomaron parte de los **12 ECAs**, doble ciego, controlados con placebo, de **6/8** semanas realizados para investigar la eficacia y seguridad a corto plazo de la **vortioxetina** en el *TDM* en adultos. De estos **12 ECAs**, presentados en el primer artículo de esta serie de tres, se tomaron **11** (*Katona et al., 2012* ; *Alvarez et al., 2012*; *Baldwin et al., 2012*; *Henigsberg et al., 2012*; *Jain et al., 2013*; *Mahableshwarkar et al., 2013*; *McIntyre et al., 2014*; *Boulenger et al., 2014*; *Jacobsen et al., 2015b*; *Mahableshwarkar et al., 2015a.*; *Mahableshwarkar et al., 2015b.*)^{(15) (17) (18) (19) (20) (21) (22) (23) (24) (25) (26)}.

Uno de estos trabajos se realizó con pacientes de tercera edad (*Katona et al 2012*)⁽¹⁵⁾. En estos **11** estudios a corto plazo, **1817** pacientes fueron tratados con placebo, **3018** con **vortioxetina (5-20 mg / día)**, **113** con venlafaxina XR (**225 mg / día**) y **753** con duloxetina (**60 mg / día**). El análisis fue completado con **4 ECA** de **8** semanas que se realizaron para evaluar la eficacia de la **vortioxetina** en el *Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG)* (*Mahableshwarkar et al., 2014^a*, *Mahableshwarkar et al., 2014b*, *Rothschild et al., 2012*, *Bidzan et al., 2012*) más **5** estudios abiertos con una duración mayor a **52** semanas (*Florea et al., 2012*; *Baldwin et al., 2012^a*; *Alam et al., 2014*; *Filippov y Christens, 2013*; *Jacobsen et al., 2015^a*)^{(27) (28) (29) (30) (31) (32) (33) (34)}. En los cuatro estudios en pacientes con *TAG* a corto plazo, **609** pacientes fueron tratados con placebo, **453** con **vortioxetina 5 mg / día**, **308** con **vortioxetina 10 mg / día** y **154** con duloxetina **60 mg / día**. En los cinco estudios abiertos a largo plazo, **1313** pacientes fueron tratados con **5 -10 mg** de **vortioxetina** y **1144** pacientes con **15 - 20 mg** de **vortioxetina**.

En este estudio (*Baldwin 2016*), los eventos adversos emergentes del tratamiento (*TEAEs*, de sus siglas en inglés) fueron codificados utilizando el *Diccionario médico para actividades regulatorias (MedDRA)*, usado en los EE.UU., la Unión Europea y Japón, Versión 14.1. Los *TEAE* fueron calificados como leves, moderados o severos, con base en la incomodidad del paciente, la interferencia con las actividades, y el riesgo para la salud.

19 Henigsberg, N., Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P., Chen, Y., Thase, M.E. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry*. 2012; 73, 953-959.

20 Jain, R., Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P., Chen, Y., Thase, M.E. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int.*

J. Neuropsychopharmacol., 2013;16, 313-321.

21 Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P.L., Chen, Y., 2013. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr. Med. Res. Opin.* 29, 217-226.

22 McIntyre, R.S., Lophaven, S., Olsen, C.K., 2014. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 17, 1557-1567.

23 Boulenger, J.P., Loft, H., Olsen, C.K., 2014. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20mg/day: a randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 29, 138-149.

24 Jacobsen, P.L., Mahableshwarkar, A.R., Serenko, M., Chan, S., Trivedi, M., 2015b. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive

disorder. *J. Clin. Psychiatry* 76, 575-582.

25 Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P., Serenko, M., Chen, Y., Trivedi, M., 2015a. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. *J. Clin. Psychiatry* 76, 583-591.

26 Mahableshwarkar, A.R., Jacobsen, P.L., Chen, Y., Serenko, M., Trivedi, M., 2015b. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2

Para los estudios a corto plazo, se destacaron los TEAE comunes (incidencia \geq 5% y que ocurren con al menos el doble de la frecuencia que se ve con placebo). Los TEAE comunes también se presentaron a largo plazo (es decir, 52 semanas).

Los TEAE con vortioxetina se calificaron como de intensidad leve a moderada. La proporción de pacientes con TEAE que fueron calificados como graves fue del 4,6% (placebo), y 5,8% (vortioxetina 5-20 mg), mientras que para las referencias activas fue 8,2% (duloxetina) y 11.5% (venlafaxina XR). Los TEAEs más comunes (incidencia \geq 5% y que ocurren con al menos el doble de la frecuencia que se ve con placebo) durante 6/8 semanas de tratamiento con vortioxetina fueron náuseas y vómitos.

Dichos TEAEs fueron dependientes de la dosis de vortioxetina estabilizándose la incidencia (meseta) en 15 mg / día vortioxetina. De los pacientes que tuvieron náuseas durante el tratamiento con vortioxetina, la mayoría lo informó durante las primeras dos semanas de la dosificación. Durante la tercera semana de tratamiento, la proporción de pacientes que informaron náuseas como un nuevo TEAE fue cercana al 2% en todos los grupos de dosis de vortioxetina y 1% en el grupo placebo. Se concluye así que las náuseas fueron transitorias con vortioxetina (5-20 mg / día), con una duración media de 9-16 días.

Otros TEAEs comúnmente encontrados con la mayoría de los antidepresivos, como disfunción sexual, hiperhidrosis, insomnio, acatisia, hostilidad o comportamientos agresivos, dolor de cabeza, boca seca, mareos, estreñimiento, somnolencia, fatiga, disquinesia, se observaron en "niveles de placebo" y no mostraron efecto de dosis.

Además, la proporción de pacientes con ideación suicida fue similar para los grupos con placebo y los grupos con vortioxetina. Situación que también fue encontrada para el subgrupo de pacientes de 18-24 años. Del total de 3.018 pacientes tratados con vortioxetina, un único paciente presentó síntomas hipomaniacos y ninguno un episodio maniaco franco. El tratamiento con vortioxetina tampoco se asoció con un mayor aumento de peso en comparación con placebo. En este análisis la vortioxetina presentó un perfil de seguridad cardiovascular comparable a la del placebo, consistente con los resultados de un estudio completo de QT (Wang et al., 2013) ⁽³⁵⁾.

Los perfiles de tolerabilidad de vortioxetina 5 mg y 10 mg fueron similares en los estudios TAG y TDM.

Más allá de los trabajos evaluados en el análisis de Baldwin (2016) se debe considerar que entre las precauciones y advertencias de la información completa para prescribir (o prospecto del interior del envase) de todos los antidepresivos figura el aumento del riesgo de tendencia suicida, y de viraje (switch) hacia hipomanía o manía. Con los antidepresivos el riesgo de suicidio aumenta al doble en niños, adolescentes y adultos jóvenes. En relación con estos hechos, se debe considerar la advertencia sobre el uso de antidepresivos en los niños, adolescentes y adultos jóvenes, que ha sido emitido por la FDA en el 2004 (advertencia realizada para pacientes pediátricos) y en el 2006 (ampliación de la advertencia para los adultos jóvenes de 18 a 24 años), debido a informes de diferentes ECAs a corto plazo (24 estudios con niños y adolescentes en los que se evaluaron nueve antidepresivos en más de 4400 pacientes, y 295 trabajos en adultos en los que se utilizaron 11 antidepresivos y participaron más de 77.000 pacientes) que informaron mayor número de casos de suicidio por el uso de antidepresivos, en comparación con placebo. Los estudios no mostraron un aumento en el riesgo de suicidio en adultos más allá de los 24 años, con una reducción de dicho riesgo, en comparación con placebo, en adultos mayores ⁽³⁶⁾ ⁽³⁷⁾ ⁽³⁸⁾.

fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl.)* 232, 2061-2070.

27 Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, et al. (2014a) A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *Int J Clin Pract* 68: 49-59.

28 Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL,

Serenko M, et al. (2014b) A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2.5 and 10 mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol* 29: 64-72.

29 Rothschild AJ, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, et al. (2012) Vortioxetine (Lu AA21004) 5 mg in generalized anxiety disorder: Results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. *Eur Neuropsychopharmacol* 22: 858-866.

30 Bidzan L, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, et al. (2012) Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: Results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 22: 847-857.

31 Florea I, Dragheim M and Loft H (2012) The multimodal antidepressant Lu AA21004: Open-label long-term safety and tolerability study in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 22 (Suppl. 2): S255-S256.

32 Baldwin DS, Hansen T and Florea I (2012a) Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin* 28: 1717-1724.

33 Alam M, Jacobsen PL, Chen Y, et al. (2014) Safety, tolerability and efficacy of vortioxetine (Lu AA21004) in subjects with major depressive disorder: Results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol* 29: 36-44.

La activación hacia manía / hipomanía puede ocurrir con el tratamiento antidepresivo por lo que es de central importancia realizar el diagnóstico diferencial entre depresión unipolar y bipolar ⁽³⁹⁾. Al igual que con otros antidepresivos serotoninérgicos, con **vortioxetina** puede aumentar el riesgo de sangrado anormal, (sobre todo si se coadministra con antiinflamatorios no esteroideos (AINE), u otras drogas que afectan la coagulación) y de hiponatremia (en asociación con el síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética –SIADH-) ⁽⁴⁰⁾. Dentro de las precauciones y advertencias de la **vortioxetina**, también se debe considerar a los pacientes con glaucoma de ángulo estrecho y, al igual que con la mayoría de los antidepresivos la disminución del umbral convulsivo ⁽⁴¹⁾.

En el estudio de **Baldwin (2016)** el NNH para **vortioxetina**, basado en el número de pacientes que suspendió el tratamiento debido a **TEAEs** durante el tratamiento, es marcadamente más alto (es decir, mejor) para **vortioxetina 5 mg y 10 mg** que para las referencias activas duloxetine y venlafaxina XR. En este estudio (**Baldwin 2016**) también se demuestra que el tratamiento a largo plazo (**52 semanas**) con **vortioxetina** en **TDM** no dio lugar a la aparición de **TEAEs** que no habían sido vistos durante el tratamiento agudo, siendo la mayoría de los **TEAEs** transitorios durante el tratamiento agudo.

Los **TEAE** más comunes (informados con una incidencia $\geq 5\%$ de los pacientes en cualquier grupo de dosis) en los estudios abiertos a largo plazo (**52 semanas**) para **vortioxetina 5-10 mg y 15-20 mg**, respectivamente, fueron nuevamente náuseas (**16.3% y 24.2%**), seguidos de dolor de cabeza (**13.0% y 12.5%**), diarrea (**6.4% y 7.3%**), nasofaringitis (**10.9% y 6.4%**), aumento de peso (**5.7% y 5.9%**), mareos (**5.7% y 5.7%**), insomnio (**5.0% y 7.1%**), y vómitos (**3.5% y 6.3%**).

La proporción de pacientes con disfunción sexual durante **52 semanas** fue del **1,7% (22/1313) (vortioxetina 5-10 mg)** y del **2,3% (26/1144) (vortioxetina 15-20 mg)**.

Los cambios en parámetros cardiovasculares respecto al basal no fueron clínicamente relevantes. La incidencia de eventos adversos serios fue del **2,9%** para **vortioxetina 5-10 mg**, y del **2,2%** para **vortioxetina 15-20 mg**.

Los **TEAE** más comunes durante la abstinencia para **vortioxetina 5 -10 mg y 15-20 mg**, respectivamente fueron: náuseas (**0,8% y 2,7%**), depresión (**0.7% y 0.4%**), vómitos (**0.2% y 1.0%**), cefalea (**0.2% y 0.7%**), aumento de peso (**0.2% y 0.5%**) y eventos relacionados con el insomnio (**0.2% y 0.5%**).

La baja incidencia de interrupción del sueño con **vortioxetina** puede posiblemente atribuirse a efectos moduladores en varios receptores ⁽⁴²⁾. Se sugiere que el antagonismo del receptor **5-HT3** por la **vortioxetina** contribuye a su efecto sobre el sueño ⁽⁴³⁾. Es relevante señalar que en un estudio de rendimiento de conducción, dosis únicas y múltiples de **vortioxetina 10 mg / día** no perjudicaron el rendimiento de conducción en comparación con placebo durante una prueba de manejo ⁽⁴⁴⁾.

En relación a la disfunción sexual la incidencia fue similar a la de placebo para todas las dosis de **vortioxetina (5-20 mg)**. La incidencia de disfunción sexual emergente del tratamiento (**TESD**, del inglés treatment - emergent sexual dysfunction) en pacientes tratados con **vortioxetina**, según lo observado por los investigadores, no es diferente de placebo, en contraste con la incidencia que presentan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (**ISRS**) y los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (**IRSN**). No hubo efecto de dosis para hombres o mujeres.

Existe evidencia de que los antidepresivos que también son agonistas de los receptores **5-HT1A** (por ejemplo, **vortioxetina** y vilazodona) pueden facilitar el rendimiento sexual en ratas macho en presencia de altos niveles de la serotonina que generalmente inhibe la función sexual ⁽⁴²⁾. Los síntomas de la disfunción sexual parecen estar relacionados principalmente con la acción de la serotonina sobre el receptor **5HT2**. En este sentido es interesante remarcar que el flibanserin aprobado en agosto del **2015** por la **FDA** para el tratamiento de las mujeres premenopáusicas con trastorno del deseo sexual hipoactivo, ejerce su mecanismo de acción mediante una acción agonista sobre los receptores **5-HT1A** de la serotonina, y mediante una acción antagonista de los receptores **5-HT2A** ⁽⁴⁵⁾.

Jacobsen et al. (2015) han investigado el efecto de la vortioxetina sobre la función sexual en pacientes

34 Filippov G and Christens P (2013) Vortioxetine (Lu AA21004) 15 and 20 mg/day: Open-label long-term safety and tolerability in major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 23 (Suppl. 2): S325.

35 Wang Y, Nomikos GG, Karim A, et al. (2013) Effect of vortioxetine on cardiac repolarization in healthy adult male subjects: Results of a thorough QT/QTc study. *Clin Pharmacol Drug Dev* 2: 298–309.

36 Leon AC. The revised warning for

antidepressants and suicidality: unveiling the black box of statistical analyses. *Am J Psychiatry* 164:1786-1789, 2007.

37 Gibbons RD, Brown CH, Hur K, Davis J, Mann JJ. Suicidal thoughts and behavior with antidepressant treatment: reanalysis of the randomized placebo-controlled studies of fluoxetine and venlafaxine. *Arch Gen Psychiatry* 69(6):580-587, Jun 2012.

38 Alvano SA. "Pautas de tratamiento del trastorno depresivo mayor". En: Alvano SA.

Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1ª ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 419-448.

39 Alvano SA. "Pautas de tratamiento del trastorno bipolar: segunda parte". En: Alvano SA. *Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1ª ed.* Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 469-448.

40 Alvano SA. "Antidepresivos

multimodales". En: Alvano SA. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1ª ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 267-276.

41 Lundbeck. Brintellix (vortioxetine). Full prescribing information. FDA; 2013.

42 Sanchez C, Asin KE and Artigas F (2015) Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther* 145: 43–57.

con TESD significativa inducida por ISRS. Los pacientes fueron aleatorizados a vortioxetina 10-20 mg o a escitalopram 10-20 mg.

*En este estudio, la **vortioxetina** fue superior, con una diferencia estadísticamente significativa al escitalopram en mejorar la TESD, medido por el cambio desde la línea de base, en el cuestionario de funcionamiento sexual en la semana 8, con una diferencia de cambio promedio de 2.2 puntos (IC del 95%) a favor de la **vortioxetina** ⁽⁴⁶⁾.*

La incidencia de síntomas de discontinuación también fue comparable a la de placebo, seguramente debido a la larga vida media de eliminación de **vortioxetina** de **66h** ⁽⁴⁷⁾. Las comparaciones entre los ISRS sugieren que una vida media de eliminación corta aumenta la incidencia de síntomas de discontinuación ⁽⁴⁸⁾.

Si bien en la información completa para prescribir de la **vortioxetina**, aprobada por la FDA, figura que la droga se puede suspenderse abruptamente, se recomienda que las dosis de **15 mg / día**, y de **20 mg / día**, se reduzcan a **10 mg / día** durante una semana antes de la interrupción total, si es posible ⁽⁴¹⁾.

INTERACCIONES

La **vortioxetina** se metaboliza principalmente en el hígado a través de isoenzimas del Citocromo **P 450 (CYP)**, el cual es el principal sistema metabólico del organismo ⁽⁴⁵⁾. Sin embargo, la **vortioxetina** tiene un efecto pequeño o nulo sobre estas isoformas (es decir, no induce o inhibe su actividad), por lo que no se esperaría que interfiriera en las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por estas enzimas ⁽⁴⁹⁾. La biotransformación se realiza principalmente por la **CYP2D6** con alguna contribución

de **CYP2C9** ⁽⁵⁰⁾, por lo tanto cuando se coadministra con un inhibidor potentes de la **CYP2D6** (por ejemplo, bupropión, fluoxetina, paroxetina, o quinidina) se debe reducir la dosis de la **vortioxetina** a la mitad. Por otro lado con inductores fuertes del CYP (por ejemplo, rifampina, carbamazepina o fenitoína) se debe considerar aumentar la dosis, cuando los mismos se coadministran por más de **14 días**.

En relación a las interacciones farmacodinámicas se ha informado que la **vortioxetina**, al igual que otros antidepresivos serotoninérgicos puede producir síndrome serotoninérgico, especialmente cuando se administran conjuntamente con otros agentes serotoninérgicos ⁽⁴¹⁾.

CONCLUSIONES

*En este análisis los datos combinados de ECAs contra placebo y estudios de extensión abiertos, indican que la **vortioxetina** es segura y generalmente bien tolerada en ambos tratamientos a corto y a largo plazo.*

Algunos de los problemas de tolerabilidad visto con otros antidepresivos, incluida la disfunción sexual, eventos relacionados con el insomnio, aumento de peso y síndrome de discontinuación ocurre con una baja incidencia, lo cual puede representar una ventaja para la **vortioxetina** durante el tratamiento a largo plazo recomendado para pacientes con TDM.

*En diferentes estudios el NNH para la interrupción debido a TEAEs ha sido marcadamente más alto (es decir mejor) para la **vortioxetina**, en comparación con otros antidepresivos.*

43 Wilson S, Hojer AM, Buchberg J, et al. (2015) Differentiated effects of the multimodal antidepressant vortioxetine on sleep architecture: Part 1, a pharmacokinetic / pharmacodynamic comparison with paroxetine in healthy men. J Psychopharmacol 29: 1085–1091.

44 Theunissen EL, Street D, Hojer AM, et al. (2013) A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. Clin Pharmacol Ther 93:

493–501

45 Alvano SA. "Factores a considerar en la elección de una medicación antidepresiva. Conceptos farmacológicos". En: Alvano SA. Trastornos del estado de ánimo y de ansiedad. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. 1ª ed. Buenos Aires, Editorial SIIC, 2016: 161-180

46 Jacobsen PL, Mahaleshwarkar AR, Chen Y, et al. (2015b) Effect of vortioxetine versus escitalopram on sexual functioning in

adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction. J Sex Med 12: 2036–2048

47 Areberg J, Petersen KB, Chen G, et al. (2014) Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals. Basic Clin Pharmacol Toxicol 115: 552–559.

48 Rosenbaum JF, Fava M, Hoog SL, et al. (1998) Selective serotonin reuptake inhibitor discontinuation syndrome: A randomized

clinical trial. Biol Psychiatry 44: 77–87.

49 Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. Riv Psychiatr. 2015;50:210–5

50 Hvenegaard MG, Bang-Andersen B, Pedersen H, et al. (2012) Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004. Drug Metab Dispos 40: 1357–1365.

Lundbeck
PROGRESS IN MIND.



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

