

**RESEARCH
ARTICLE**

Marzo
2017



RS MCINTYRE

J HARRISON

H LOFT

W JACOBSON

CK OLSEN

EFECTOS DE LA VORTIOXETINA EN LA FUNCIÓN COGNITIVA EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR

Los efectos de la vortioxetina en la función cognitiva en el Trastorno Depresivo Mayor: un meta-análisis de tres estudios randomizados.*

* Int J Neuropsychopharmacol.

2016 Oct; 19(10): pyw055.

Published online 2016 Jun 15

DOI: <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw055>

INTRO

Los individuos con **TDM** (trastorno depresivo mayor) a menudo muestran deficiencias en la función cognitiva, incluyendo la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento, la concentración / atención, el aprendizaje y la memoria. En particular, las deficiencias en la memoria y los sustratos cognitivos del procesamiento de la información y la fluidez verbal, reducen la capacidad para el funcionamiento diario normal. La evidencia epidemiológica apoya una asociación entre el **TDM** recurrente y los trastornos degenerativos a través de mecanismos que se creen derivan de la neurotoxicidad corticosteroide.

Es importante destacar que el desarrollo de intervenciones que puedan mejorar la función cognitiva en individuos con TDM mejoran los resultados psicosociales y posiblemente, el funcionamiento en el lugar de trabajo y la seguridad pública, además de reducir los costos y gastos relacionados con la salud.

A pesar del amplio y creciente conjunto de antidepresivos aprobados, **la disponibilidad de agentes farmacológicos que mitigan los déficits en la función cognitiva sigue siendo una importante necesidad clínica no satisfecha. El nuevo antidepresivo multimodal vortioxetina ha mostrado evidencia de beneficios cognitivos en pacientes con TDM.** Los efectos de la **vortioxetina** sobre la disfunción cognitiva en pacientes con **TDM** son mediados a través de sus acciones multimodales. La **vortioxetina** inhibe el transportador de serotonina (5-HT) y actúa como un agonista de receptor de serotonina (5-HT1A), un agonista parcial (5-HT1B) y antagonista (5-HT3, 5-HT7 y 5-HT1D); **la combinación anterior de acciones farmacológicas y las consecuencias farmacodinámicas subyace en su eficacia antidepresiva.** Los mecanismos farmacodinámicos propuestos para mediar los efectos de la **vortioxetina** sobre la disfunción cognitiva en pacientes con **TDM** incluyen neurotransmisión aumentada de glutamato (vía inhibición de interneuronas de ácido gamma-aminobutírico [GABA] que expresan heterorreceptores 5-HT3) y neuroplasticidad en regiones cerebrales relevantes para función cognitiva (hipocampo y corteza prefrontal).

El perfil farmacológico de la **vortioxetina** ha llevado a pensar que puede tener efectos beneficiosos sobre la disfunción cognitiva en pacientes con **TDM**. Dado que esta disfunción es mayor en ancianos que en adultos, esta hipótesis fue examinada inicialmente en un ensayo controlado, con referencia a duloxetina, en pacientes de ≥ 65 años. En este ensayo, la función

cognitiva se evaluó como un criterio de valoración secundario (el punto final primario evaluó los síntomas depresivos) utilizando dos pruebas neuropsicológicas objetivas: la *Prueba de sustitución de símbolos de dígitos (DSST)*, que requiere la integridad de la función ejecutiva, velocidad de procesamiento, atención, percepción espacial y escaneo visual; y la *Prueba de Aprendizaje Verbal Auditivo Rey (RAVLT)*, que evalúa la memoria auditivo-verbal a corto plazo y diversos aspectos del aprendizaje y la recuperación de la información. El ensayo en pacientes ancianos mostró que tanto la **vortioxetina** como la duloxetina mejoraron los síntomas depresivos y tuvieron efectos positivos sobre el **RAVLT**, mientras que sólo la **vortioxetina** mejoró el rendimiento de **DSST**.



El meta-análisis que realizaron los autores se basó en los resultados de **3** ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo de vortioxetina, de 8 semanas de duración, diseñados de forma similar y adecuadamente alimentados, en pacientes con **TDM**. Los **3** ensayos examinaron **vortioxetina** en un rango de dosis de 5-20 mg diarios y utilizaron el cambio en el **DSST** como una medida de resultado predefinida. **DSST** es una medida apropiada porque está afectada por varios de los dominios cognitivos que están más profundamente afectados en el **TDM** (es decir, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y la atención).

MÉTODOS

En el meta-análisis se incluyeron **3** ensayos que utilizaron pruebas cognitivas objetivas para examinar los efectos de la vortioxetina en dosis de 5-20 mg en la disfunción cognitiva. Los mismos fueron de 8 semanas de duración, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, diseñados de forma similar, en pacientes que cumplían con los criterios diagnósticos y estadísticos de los trastornos mentales para el **TDM** recurrente y tuvieron una puntuación total de **MADRS** ≥ 26 en las visitas de selección y basales. El cambio en la función cognitiva se evaluó utilizando la puntuación **DSST**, que integra la función de una variedad de dominios cognitivos, en **2** de los estudios

de referencia se utilizó duloxetine 60 mg / día como referencia activa para la sensibilidad del ensayo.

Los pacientes asignados a la **vortioxetina** recibieron 10 mg / día en los días 1-7 del período de tratamiento doble ciego, con la opción de aumentar a 20 mg / día al final de la semana 1 basado en el juicio del investigador. Durante las 7 semanas restantes, la dosis de **vortioxetina** fue flexible de 10 ó 20 mg / día.



RESULTADOS

La mayoría de los pacientes eran mujeres, con una edad media de aproximadamente 45 años en 2 ensayos y 70 años en el tercero. El riesgo de sesgo fue bajo en la mayoría de los dominios. La puntuación de *DSST* para los pacientes tratados con **vortioxetina** se separó del placebo en todas las dosis (5, 10, 20 y 10 / 25mg) en cada uno de los tres ensayos individuales, la **vortioxetina** también mejoró casi todas las otras medidas de la función cognitiva que se probaron, en comparación con el placebo.

En el meta-análisis de los 3 ensayos, la vortioxetina mejoró significativamente el rendimiento en el DSST en comparación con el placebo.

La reducción media de los síntomas depresivos, evaluada por la puntuación media total de MADRS a las 8 semanas, fue significativamente mayor con los tratamientos activos versus placebo en los 3 ensayos. Después del ajuste para el cambio en la puntuación media total de MADRS, la mejora en *DSST* permaneció significativamente mayor con **vortioxetina** en comparación con placebo en un ensayo y hubo una tendencia similar, en los otros 2 ensayos.

En el meta-análisis de los 2 ensayos con duloxetine, la **vortioxetina** mantuvo una diferencia significativa con el placebo después del ajuste para el cambio en el puntaje de MADRS. La comparación de **vortioxetina** versus duloxetine reveló una diferencia significativa en las puntuaciones de *DSST* a favor de la **vortioxetina**.

DISCUSIÓN

En el meta-análisis realizado por los autores sobre 3 ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo y de 8 semanas de duración, la **vortioxetina** con dosis de 5-20 mg / día se asoció con mejoras significativas en la función cognitiva en comparación con el placebo, medida por rendimiento en *DSST*. Estos efectos fueron independientes de los efectos beneficiosos de la **vortioxetina** sobre los síntomas depresivos, manteniéndose la separación del placebo después del ajuste para el cambio desde la línea base en la puntuación total de MADRS. De manera similar, el meta-análisis de los 2 estudios que incluían tanto la **vortioxetina** como la duloxetine indicó mejoras estadísticamente significativas en el desempeño del *DSST* en relación con el placebo para la **vortioxetina** pero no para la duloxetine, tanto antes como después del ajuste para el cambio en los síntomas depresivos.

El citado meta-análisis tiene algunas fortalezas y limitaciones. Los puntos fuertes incluyen el diseño similar de los 3 estudios de origen, el gran número de pacientes incluidos y la consistencia del efecto de la **vortioxetina** sobre la disfunción cognitiva en los ensayos individuales. Las limitaciones del estudio incluyen la medida de los resultados cognitivos individuales (*DSST*) y el hecho de que los resultados funcionales no fueron examinados consistentemente. A pesar de estos hechos, la **vortioxetina** mejoró otras medidas de rendimiento cognitivo en los ensayos individuales, lo que apoya la conclusión.

CONCLUSIONES

En este meta-análisis de 3 ensayos controlados aleatorios en pacientes con TDM, la vortioxetina mejoró de manera significativa y consistente la función cognitiva, evaluada por las puntuaciones de DSST, antes y después del ajuste para el cambio en los síntomas depresivos. Estos resultados fueron apoyados por una serie de pruebas adicionales de diversos dominios cognitivos, lo que refuerza la conclusión de que la vortioxetina tiene un efecto directo sobre el rendimiento cognitivo en pacientes con TDM, independientemente de sus efectos antidepressivos. Por lo tanto, la vortioxetina puede representar una opción de tratamiento importante en pacientes con disfunción cognitiva asociada con TDM.



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

