

VORTIOXETINA

Fernández Agüero L, Mareque Ortega MA, Rodríguez Barrueco C, Martínez Cruz S
Servicio de Farmacia de Atención Primaria. GAP Toledo

Antidepresivo perteneciente a una nueva clase química, con mecanismo de acción diferente respecto al resto de antidepresivos comercializados. Según se concluye en su Informe de Posicionamiento Terapéutico, representa una alternativa más a los fármacos disponibles en el tratamiento de la depresión mayor en adultos, sin que represente una ventaja en cuanto a su eficacia antidepresiva.

INDICACIONES

Antidepresivo indicado en el tratamiento de los episodios de depresión mayor en adultos¹.

POSOLOGIA

La dosis inicial recomendada es de 10 mg/día que, dependiendo de la respuesta individual, puede incrementarse hasta un máximo de 20 mg/día o reducirse a 5 mg/día. Pacientes de edad avanzada deben iniciar tratamiento con dosis menores (5 mg/día) y usar con precaución dosis superiores a 10 mg. Puede administrarse con o sin alimentos y el tratamiento debe mantenerse durante al menos 6 meses una vez resuelto el episodio depresivo, para consolidar la respuesta¹.

MECANISMO DE ACCION Y FARMACOCINÉTICA

Presenta un mecanismo multimodal: por un lado, inhibe al transportador de serotonina y por otro modula la activación del receptor serotoninérgico, como agonista 5HT1A, agonista parcial 5HT1B y antagonista de 5HT3, 5HT7 y 5HT1D. Esto conduce a la modulación de la neurotransmisión en varios sistemas, incluyendo predominantemente el de la serotonina, pero probablemente también otros (noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, etc.)¹. Su mecanismo no está completamente dilucidado².

Su concentración máxima se alcanza a las 7-11 horas de la administración; se une un 98-99% a proteínas plasmáticas y su semivida de eliminación se ha estimado en unas 66 horas.

Se metaboliza ampliamente en el hígado principalmente por oxidación (fundamentalmente mediada por el CYP2D6) y posterior conjugación con ácido glucurónico¹.

EFICACIA CLÍNICA

Estudios controlados con placebo

Vortioxetina (VX) en dosis de 2,5 a 20 mg/día se ha comparado con placebo en 10 ensayos clínicos fase II/III aleatorizados y doble ciego a corto plazo (6 a 8 semanas).

Se evaluó la eficacia midiendo como variable principal la mejoría sintomática según el cambio en las escalas Montgomery-Asberg Depression Rating Scale o Hamilton Depression Rating Scale (MADRS o HAM-D24). Entre las diferentes variables secundarias que midieron, se analizaron la tasa de respondedores y la de pacientes que mostraron remisión².

Se incluyeron pacientes con depresión moderada a grave, fundamentalmente mujeres y con una edad media de 44 años².

Algunos de estos estudios incluían un grupo de comparador activo: duloxetine 60 mg/día o venlafaxina retard 225 mg/día, pero no fueron diseñados para comparar formalmente los antidepresivos entre si. No obstante, y de forma general, los resultados fueron numéricamente más favorables a esos controles².

VX no siempre resultó más eficaz que placebo en estos estudios individuales. Su análisis global mostró superioridad significativa de VX con respecto a placebo en la reducción de la escala MADRS para las dosis de 5, 10 y 20 mg/día (-2,27, -3,57 y -4,57 respectivamente $p < 0,01$), pero no para la dosis de 15 mg/día (-2,60, $p = 0,105$)^{2,3}.

Extensiones abiertas de un año, aunque evaluaban principalmente seguridad, sugieren que el efecto antidepresivo se mantiene².

Respecto a su eficacia en ancianos, los pacientes de más de 75 años se excluyeron de todos los ensayos

controlados con placebo, excepto de un estudio de 8 semanas. Este trabajo, evaluó la eficacia de la dosis 5 mg/día en pacientes de 71 años de edad media y obtuvo que VX fue superior a placebo en la variable principal (-3,3; p=0,0011)^{2,4}.

Versus agomelatina

Los resultados de un estudio de doce semanas, en adultos considerados parcialmente respondedores o no respondedores a inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) que fueron tratados con dosis flexibles de VX (10-20 mg/día) o agomelatina (25-50 mg/día), muestran superioridad de VX en cuanto a reducción de MADRS (-2,2 95% CI -3,5 a -0,8 p=0,0018), más pacientes en remisión (55,2% vs 39,4% p<0,01) y menor cese por efectos adversos (5,9% vs 9,5%)⁵.

Sin embargo, al no medirse el estado inicial de depresión cuando los pacientes iniciaron tratamiento con ISRS/IRSN, no puede considerarse que los pacientes fueran realmente no respondedores⁴.

Además, la selección retrospectiva de no respondedores y el comparador elegido no permiten apoyar su eficacia en este tipo de pacientes².

Versus venlafaxina

En un estudio en 443 pacientes asiáticos con depresión recurrente, VX 10 mg/día fue no inferior a venlafaxina retard 150 mg/día (reducción MADRS con VX -19,4 y con venlafaxina -18,2; diferencia -1,2 95% CI -3,0 a 0,6)⁶.

Prevención de recaídas

El riesgo de recaída y el periodo libre de la misma se analizó en un estudio controlado con placebo. Menos pacientes recayeron con VX (13% vs 26 %, p=0,0013) y el tiempo hasta la recaída fue el doble de largo (HR 2,1 95% CI 1,26-3,21 p=0,0035)^{2,4}.

Efectos cognitivos en depresión

Su eficacia en la función cognitiva se ha estudiado en tres ensayos clínicos de 8 semanas controlados con placebo, dos en adultos y uno en ancianos (en éste se exploró el efecto sobre los síntomas cognitivos, pero no como objetivo principal)⁷.

VX tuvo un efecto estadísticamente significativo frente a placebo en el Digit Symbol Substitution Test (que evalúa función ejecutiva, velocidad de procesamiento y atención). Los resultados fueron incrementos desde 1,75 (p=0,019) a 4,26 (p<0,0001) en los dos estudios de adultos, y en el de ancianos 2,79 (p=0,023)^{1,7}.

SEGURIDAD

Los datos de seguridad y tolerabilidad proceden de pacientes expuestos a VX un máximo de 12 meses².

Las reacciones adversas gastrointestinales fueron las más frecuentes, siendo las náuseas las de mayor incidencia². Estas parecen estar relacionadas con la

dosis (hasta en un 32% con dosis de 20 mg/día) y ser un efecto transitorio. Las tasas son comparables a venlafaxina y duloxetina⁸. Aumentan con la dosis aunque parecen estabilizarse a partir de 15 mg⁹.

La disfunción sexual y las alteraciones del sueño no fueron relevantes respecto a placebo y fueron menores que con venlafaxina y duloxetina⁹. Respecto a la disfunción sexual, un estudio frente a escitalopram en pacientes con depresión mayor en remisión tratados con ISRS y que presentaban disfunción sexual, mostró a este respecto, una mejoría estadísticamente significativa para VX, con una diferencia media entre ambos tratamientos de 2,2 puntos en la puntuación total del Cuestionario abreviado de cambios en la función sexual (CSFQ-14) tras ocho semanas de tratamiento¹⁰.

La influencia de VX sobre la repolarización (intervalo QT) es poco probable. Los resultados de los ensayos no muestran cambios en la presión arterial ni en la frecuencia cardíaca con VX^{1,2,9}. Además, en un ensayo aleatorizado, de dos semanas, con cuatro brazos de 10 y 40 mg de VX, placebo y comparador activo (moxifloxacino), no se encontró que tuviera un aumento significativo en la duración del intervalo QT⁸.

Su larga semivida de eliminación parece evitar o disminuir la aparición de síntomas de retirada².

Puede provocar síndrome serotoninérgico, aunque su frecuencia de aparición es desconocida¹.

Como efecto de clase que requiere una monitorización más estrecha, en el plan de gestión de riesgos al que está sometido este fármaco destaca: el comportamiento o ideación suicida^{1,2}.

Parece presentar bajo perfil de interacciones y no requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal o hepática (leve-moderada). No ha sido estudiada en insuficiencia hepática grave y se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes¹.

También en mayores de 65 años que tomen dosis superiores a 10 mg, en pacientes con riesgo de hiponatremia y en los tratados con anticoagulantes y/o medicamentos que afecten a la función plaquetaria se debe tener precaución.^{1,2}

LUGAR EN LA TERAPEUTICA

El tratamiento de la depresión mayor debe ser integral y abarcar todas las intervenciones que puedan mejorar el bienestar y capacidad funcional del paciente, tanto psicoterapéuticas, como psicosociales y farmacológicas¹¹.

El empleo de fármacos antidepresivos mejora la depresión moderada y sobre todo grave, por lo que representan un tratamiento de primera línea; pero de forma general, no se recomiendan en depresión leve por presentar un bajo riesgo-beneficio^{2,11,12}.

No hay pruebas que sostengan que unos antidepresivos sean más eficaces que otros, así la selección inicial del tratamiento farmacológico deberá

basarse principalmente en los efectos secundarios sobre la posible patología orgánica subyacente, su tolerabilidad, la seguridad y las propiedades farmacológicas del fármaco, el perfil sintomatológico del episodio depresivo, así como en otros factores como la respuesta previa, costes y preferencias del paciente^{2,11,12}.

Las guías actuales aconsejan en general iniciar el tratamiento de la depresión mayor con un ISRS o con un IRSN sin que se recomiende un medicamento concreto². Los primeros son los antidepresivos con mayor evidencia y con mejor relación riesgo/beneficio, por lo que deberán considerarse la primera elección de tratamiento^{4,11}. Si no se da respuesta adecuada o hay efectos adversos, se sugiere cambiar a otro ISRS o a otro antidepresivo de segunda generación. Como opciones de tercera línea están los antidepresivos tricíclicos, los IMAO o venlafaxina⁴.

La VX es un antidepresivo que ha demostrado eficacia en el tratamiento de la depresión mayor versus placebo, aunque no siempre ha sido superior a éste. No tiene estudios publicados de comparación directa frente a antidepresivos de primera elección y los datos de sus estudios con controles activos parecen sugerir menor eficacia que éstos.

Respecto a su seguridad, es cualitativamente similar a ISRS y duales. Las reacciones adversas gastrointestinales son las más frecuentes (náuseas fundamentalmente) y solo dispone de información de seguridad a largo plazo de 1 año. Si bien, parece tener mejor perfil a nivel sexual y puede retirarse sin reducción gradual.

Ha demostrado incluir un efecto sobre determinados aspectos cognitivos, sin embargo, la relevancia clínica de estos cambios no está clara. Si hay diferencias

reproducibles y clínicamente importantes entre antidepresivos en sus efectos en la disfunción cognitiva, ésto requiere una investigación mucho más completa⁴.

Según su Informe de Posicionamiento Terapéutico VX es una alternativa más a los tratamientos disponibles en el tratamiento de la depresión mayor en adultos, sin ventajas en cuanto a su eficacia². NICE por su parte posiciona a VX como una posible opción para pacientes cuyo episodio actual ha respondido inadecuadamente a dos antidepresivos¹³.

CONCLUSIONES

1. Antidepresivo sin ventajas en cuanto a eficacia respecto a los demás y sin estudios de comparación directa frente a los de primera elección.
2. Se desconoce la relevancia clínica de sus cambios en la cognición o si en ello difiere de otros antidepresivos.
3. Su información de seguridad a largo plazo procede de estudios de máximo 1 año de duración.
4. Presenta un perfil de efectos adversos similar a los ISRS o duales, excepto en la esfera sexual que parece ser más favorable. Permite la posibilidad de retirada sin necesidad de reducción gradual.
5. Representa una alternativa más a los fármacos disponibles en el tratamiento de la depresión mayor, sin ventajas en cuanto a su eficacia y de coste mayor.

Presentaciones: Brintellix® 5,10,20 mg. 28 comprimidos

Grupo terapéutico: N06AX.Otros antidepresivos.

Condiciones de dispensación: Receta médica. Aportación reducida.

COSTE TRATAMIENTO/AÑO COMPARATIVO

Vortioxetina 10 mg/ 24 h	444,39€
Fluoxetina 20 mg/24 h	32,56 €
Citalopram 20 mg/24 h	66,74 €
Sertralina 50 mg/24 h	71,05 €
Escitalopram 10 mg/24 h	114,32 €
Venlafaxina 75 mg/24 h	116,68 €
Duloxetina 60 mg/24 h	387,42 €
Agomelatina 25 mg/24 h	782,27 €

Fuente: datos oficiales web del Ministerio de Sanidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha Técnica autorizada de Brintellix®. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002717/WC500159449.pdf [fecha acceso 17 enero 2017]
2. Informe de posicionamiento terapéutico de vortioxetina (Brintellix®). Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-vortioxetina-brintellix.pdf> [fecha acceso 26 enero 2017].
3. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M et al. A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2016; 26: 979-993.
4. What role for vortioxetine? *DTB*. 2016; 45 (3): 30-33.
5. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH et al. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol*. 2014; 29: 470-82.
6. Wang G, Gislum M, Filippov G et al. Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: a randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31: 785-94.
7. Frampton JE. Vortioxetine: a review in cognitive dysfunction in depression. *Drugs*. 2016; 76: 1675-1682.
8. Al-Sukhni M, Maruschak NA, McIntyre RS. Vortioxetine: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder. *Expert Opinion on Drug Safety*. 2015; 14 (8): 1291-1304.
9. Baldwin DS, Chrones L, Florea I et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open label extension studies. *J Psychopharmacol (Oxf)*. 2016; 30(3): 242-252.
10. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y et al. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction. *J Sex Med*. 2015; 12: 2036–2048.
11. Depresión mayor en el adulto: medidas generales y tratamiento farmacológico. Guías clínicas Fisterra. Fecha de la última revisión 06-08-2014. Disponible en: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/> [fecha acceso 31 marzo 2017].
12. Ortiz Lobo A, Sobrado de Vicente-Tutor AM. Uso adecuado de antidepresivos. *AMF*. 2017; 13(1): 29-33. Disponible en: http://amf-semfyc.com/web/article_ver.php?id=1982 [fecha acceso 30 marzo 2017].
13. Vortioxetine for treating major depressive episodes NICE technology appraisal guidance [TA367] Published date: 25 November 2015. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta367> [fecha acceso 10 marzo 2017].

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Martínez Cruz S, Tejada Cifuentes F, Lara García-Escribano S, Ibarra Lorente I, Carretero Albiñana ME, Martí Gil CM, Marco Tejón E, Rubio Pulido O, Sáez Valencia G, Vila Torres E, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial: Área de Farmacia, Comisiones de Farmacia y Terapéutica y del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Área Integrada y de las Gerencias de Atención Especializada y Primaria de Toledo.



Edita SESCAM - Área de Farmacia
burm@sescam.jccm.es
Avenida Río Guadiana 4. Toledo 45071.
I.S.S.N.: 2530-8939