

Una nueva Alternativa Para el tratamiento de la Depresión

Luis Risco

Profesor Asociado de Psiquiatría Universidad de Chile

Director Departamento de Psiquiatría Norte Facultad de Medicina Universidad de Chile

Jefe Servicio de Psiquiatría Hospital Clínico Universidad de Chile

VicePresidente Sociedad de Neurología, Psiquiatría y Neurocirugía de Chile

**Director Diploma Trastornos del Ánimo Escuela de PostGrado Facultad de Medicina
Universidad de Chile**

Miembro Honorario World Psychiatric Association

Los criterios DSM-5 para EDM se mantienen igual que en el DSM-IV-TR



Criterios para depresión:

. ≥5 de los siguientes síntomas presentes durante al menos un periodo de 2 semanas y que representa un cambio respecto del funcionamiento previo: ≥1 de los síntomas debe ser animo depresivo o anhedonia.

- Animo depresivo durante la mayor parte del tiempo.**
- Marcada disminución del interés y capacidad de disfrutar durante las actividades.**
- Baja de peso significativa, sin estar sometido a régimen, o aumento de peso. O aumento o disminución del apetito.**
- Insomnio o hipersomnias**
- Fatiga o pérdida de energía**
- Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva e inapropiada.**
- Disminución de la concentración o capacidad de pensar o indecisión**

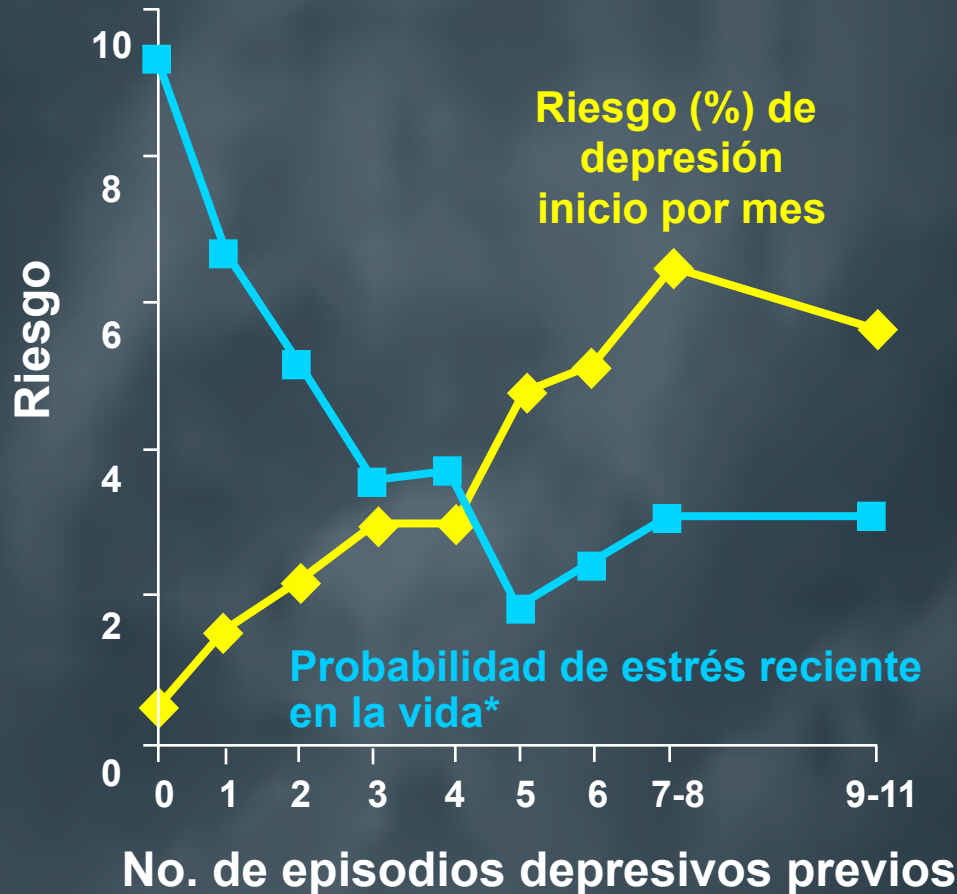
EMOCIÓN

SENTIMIENTO

AFECTO

ÁNIMO

Los eventos estresantes de la Vida como “Desencandentes” para la Depresión declinan progresivamente



Fenómeno “Provocador”

Con aumento de episodios depresivos:

↑ Riesgo de depresión

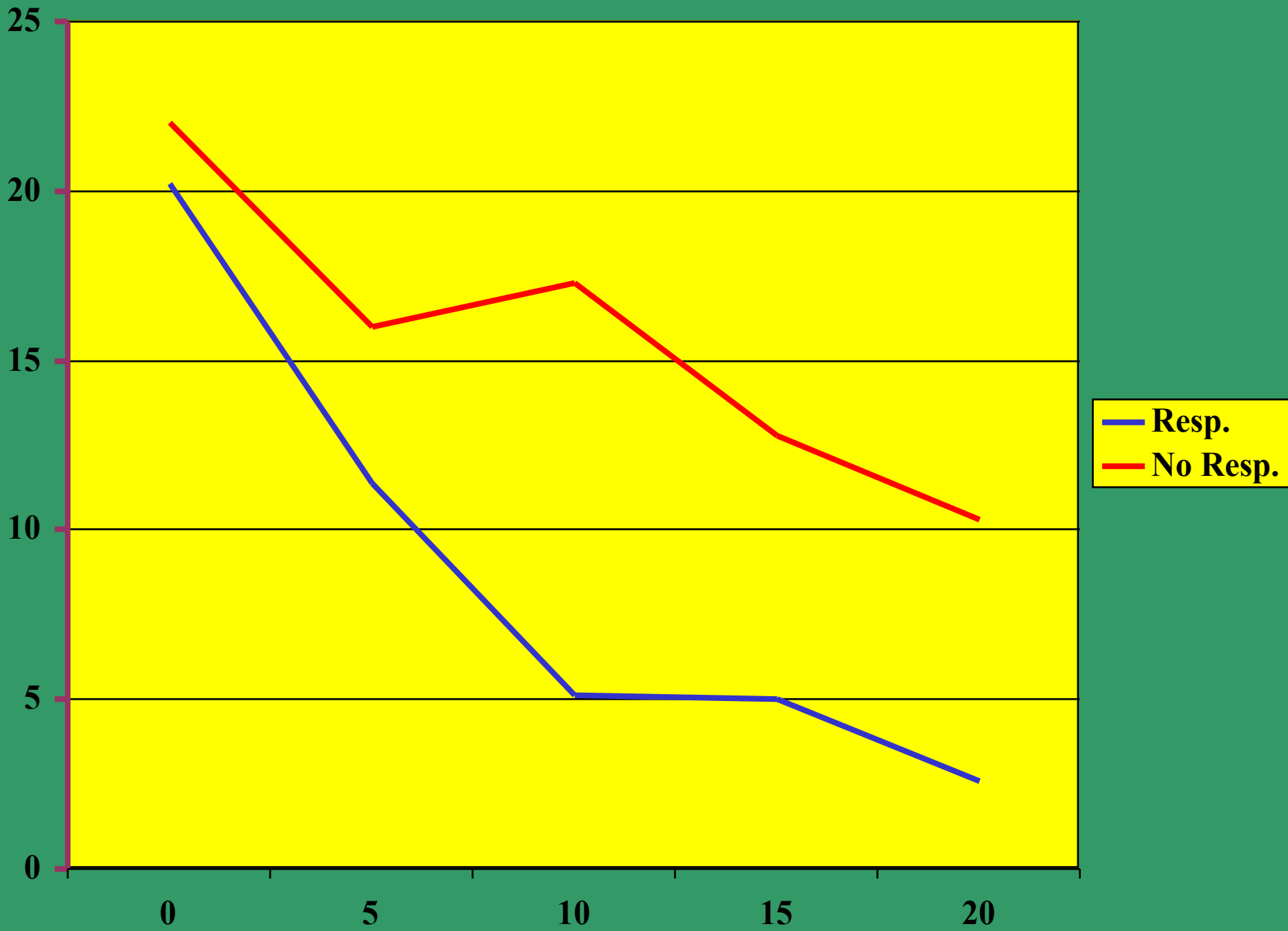
↓ Asociación con eventos estresantes de la vida

*Proporción de probabilidad de depresión tomando en cuenta por lo menos un evento estresante en la vida

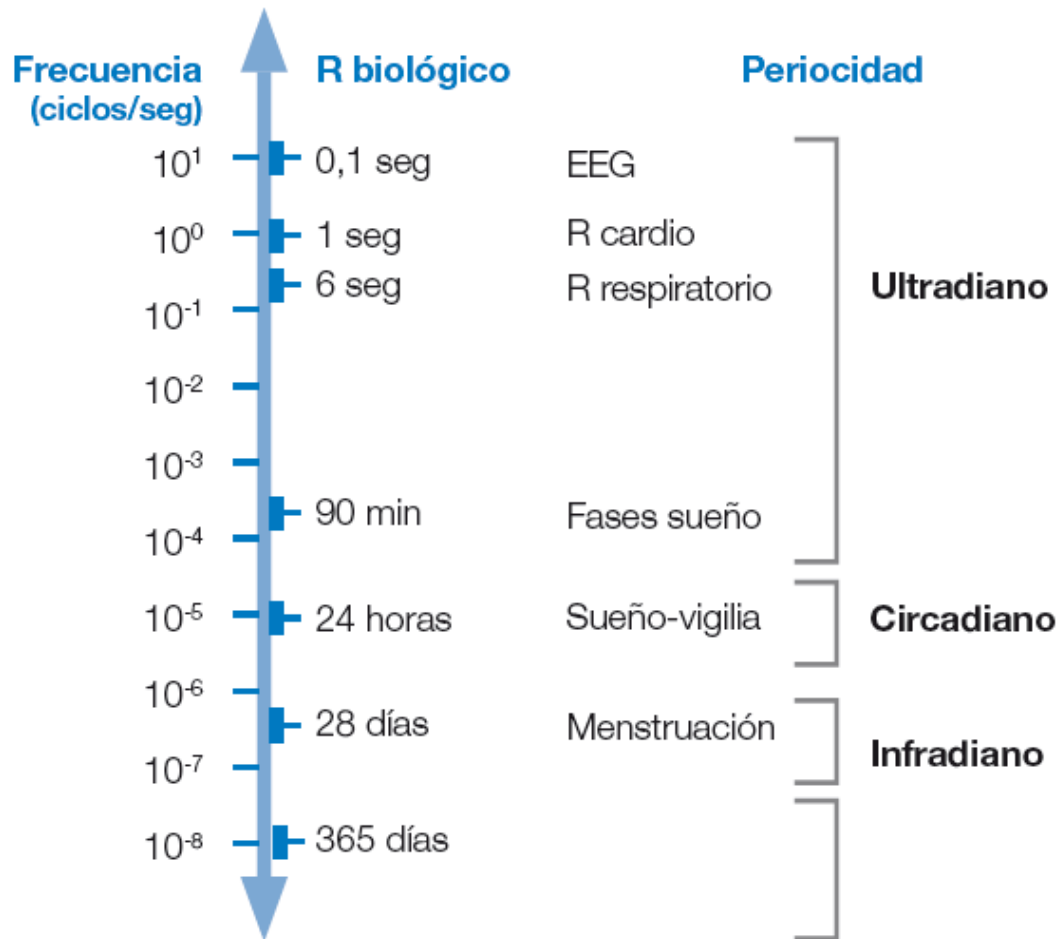
Kendler KS, et al. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1243-1251.

Phototherapy: Responders v/s Non Responders.

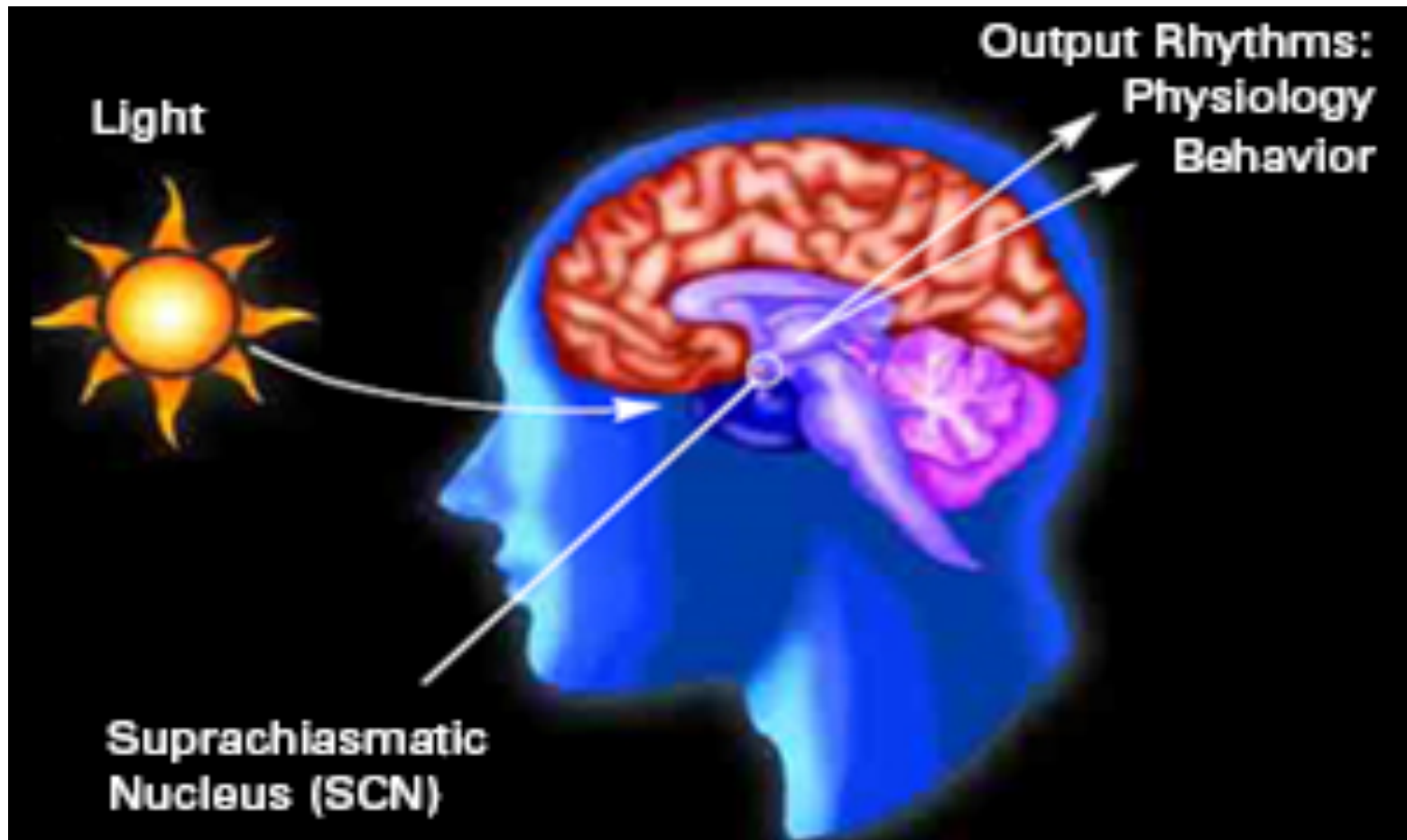
	n	Age	Sex	UP	BP I	BP II	S	NS	0	5	10	15	20
R	14	36.2	2/12	12	1	1	10	4	20.2	11.4	5.1	5	2.6
NR	6	34.8	1/5	5	0	1	3	3	22	16	17.3	12.8	10.3
	20	35.5	3/17	17	1	2	13	7	21.1				



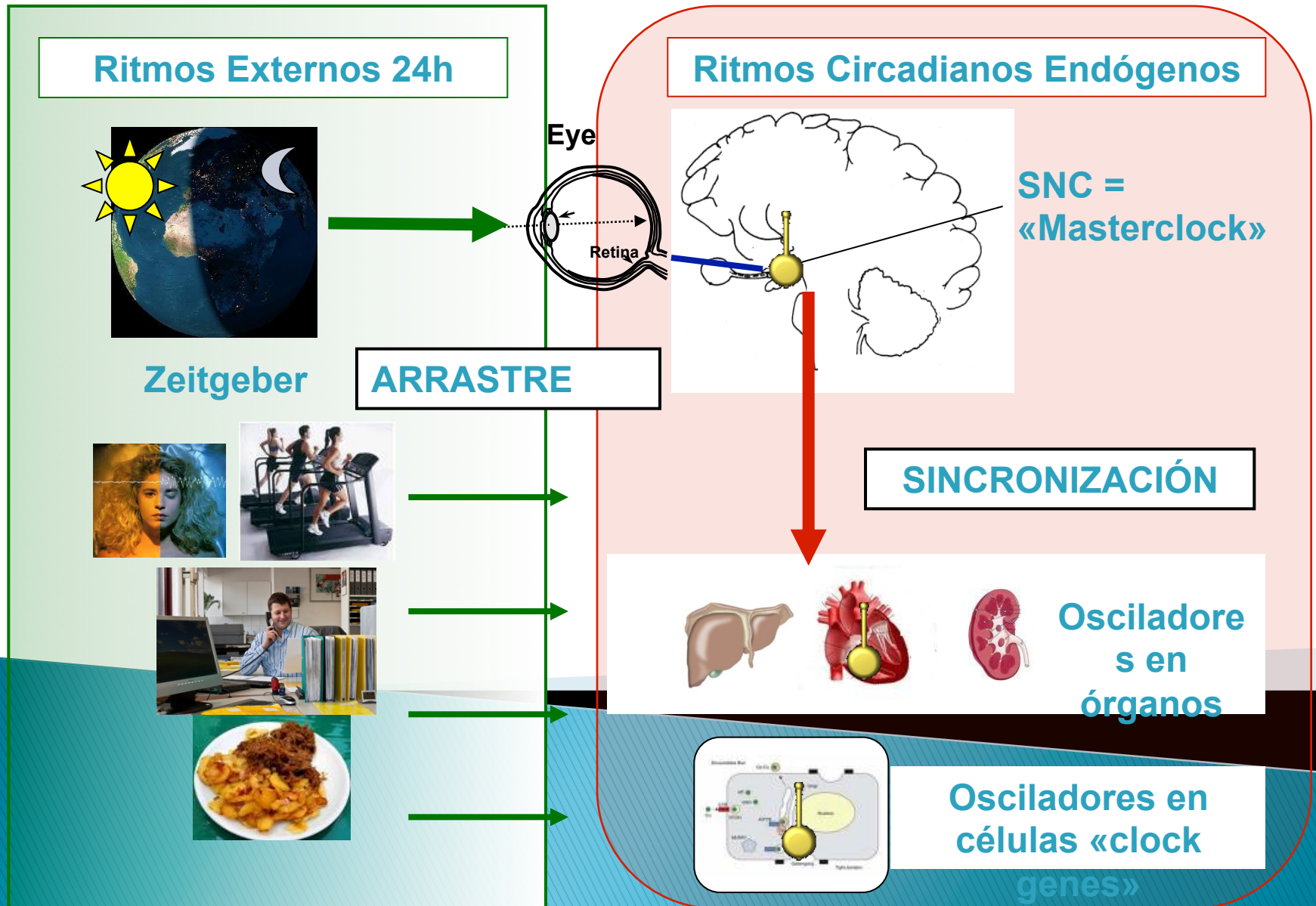
Algunos ejemplos de ritmos clasificados según su período



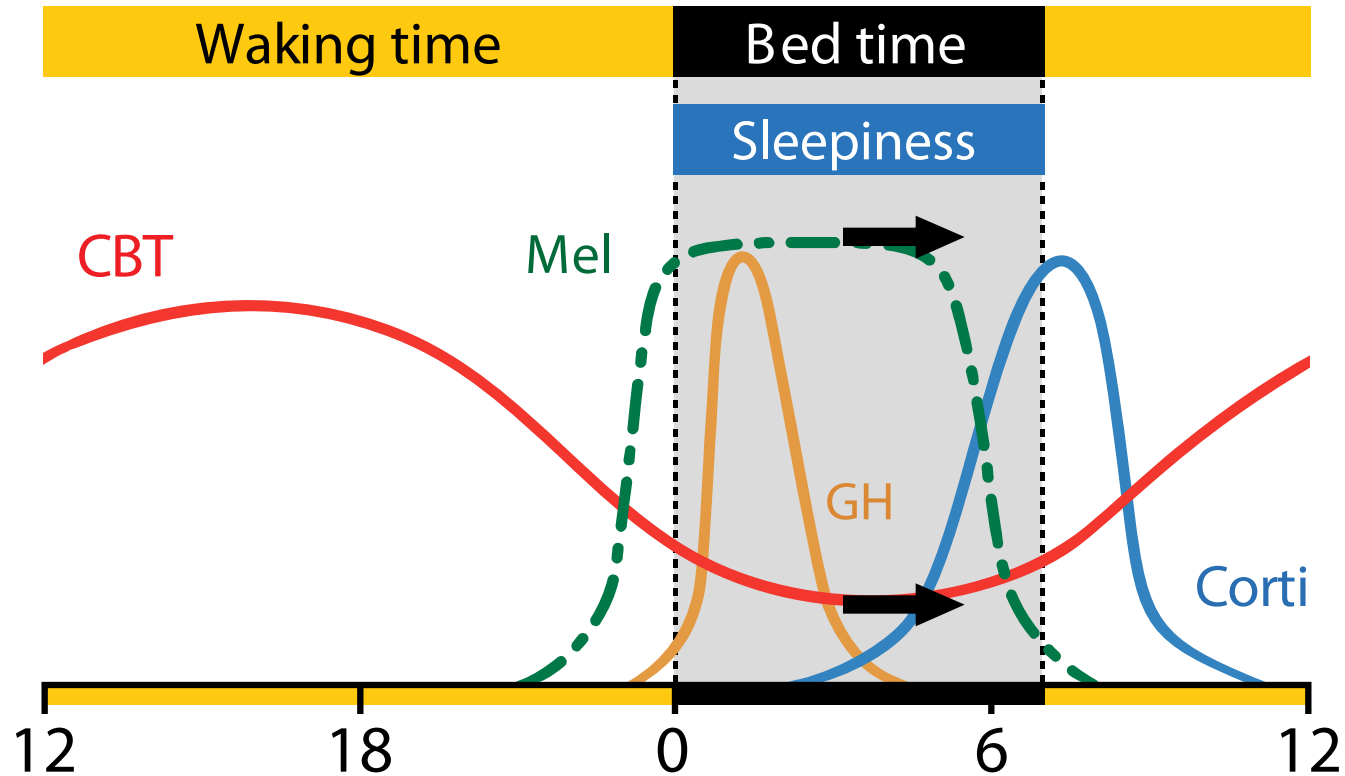
El Sistema Circadiano Humano



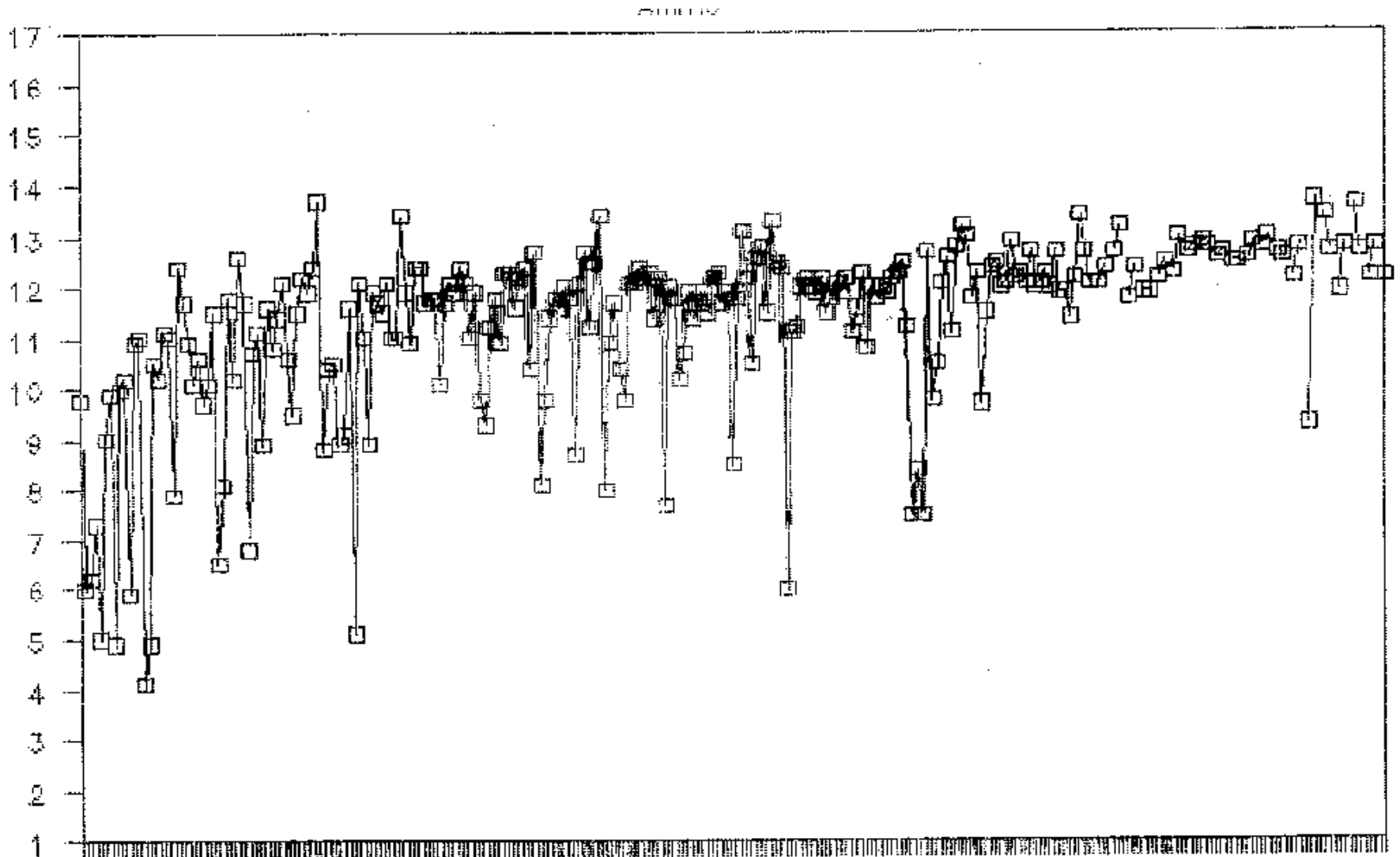
Zeitgebers externos y relojes internos



Circadian Profile During Deprivation



Ritmicidad de Ánimo:



Risco, Lolas, Firinguetti, Sciolla: Acta Psiq AL 1993, 39(2), 129-139.

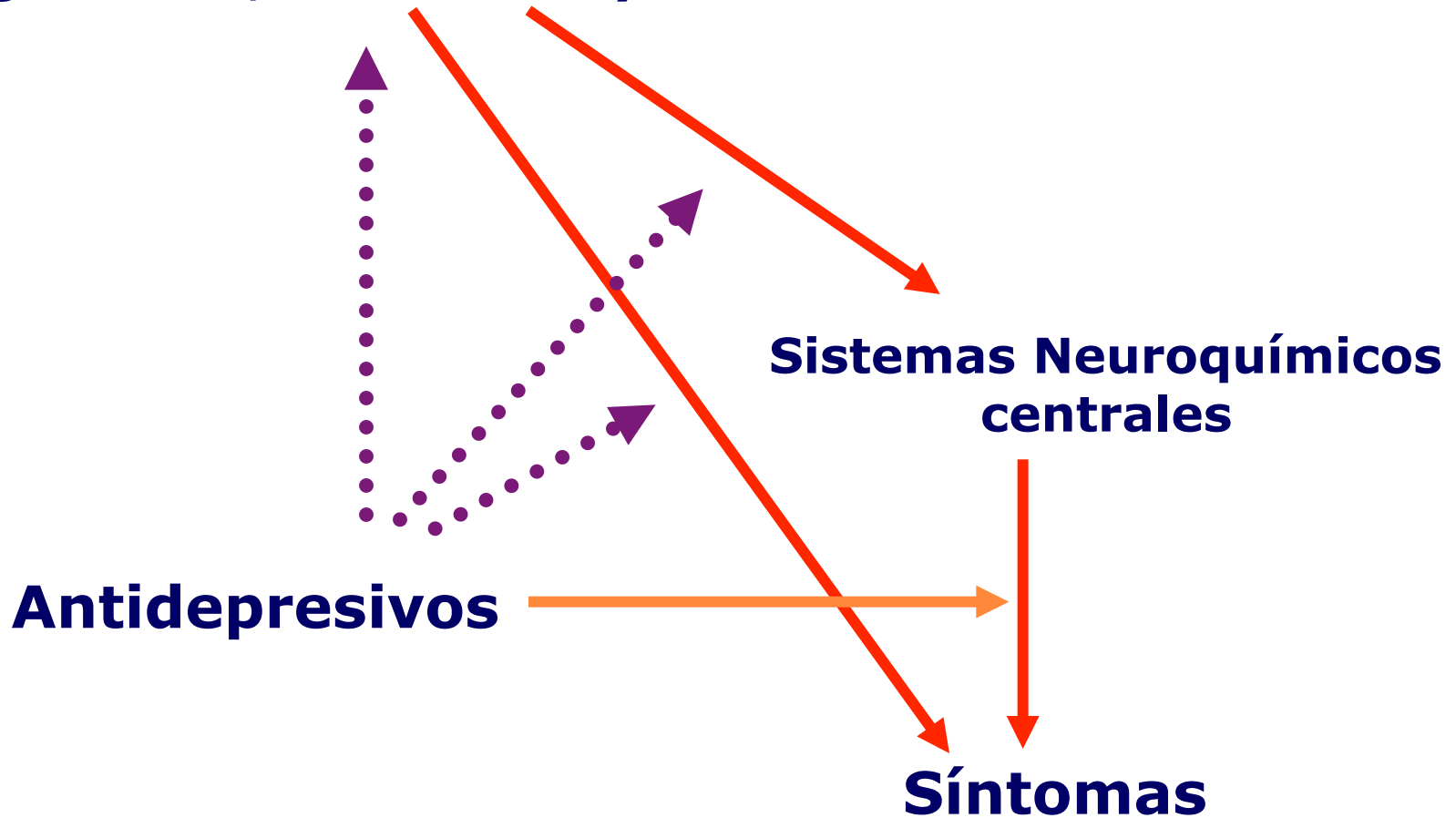
T + P + Rb

T + P + **Rb** = situacional

T + **P** + Rb = “endógeno”



Eventos fisiopatológicos (factores tróficos, genéticos, metabólicos)

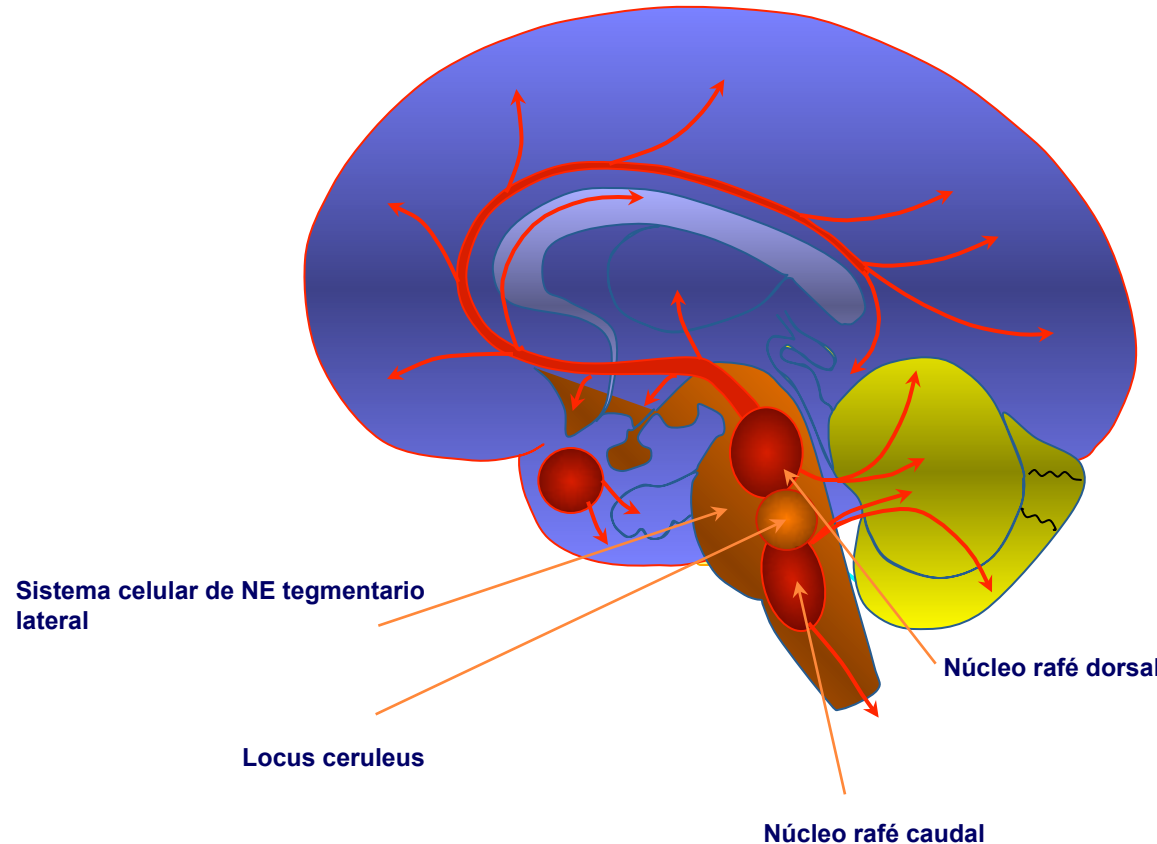




Papel de Serotonina y Norepinefrina en el Sistema Nervioso Central(SNC)

- La serotonina y norepinefrina modulan varias funciones cerebrales

- Humor
- Sueño
- Cognición
- Regulación del sistema nervioso simpático
- Percepción sensorial
- Regulación de la temperatura
- Nocicepción
- Apetito
- Conducta sexual

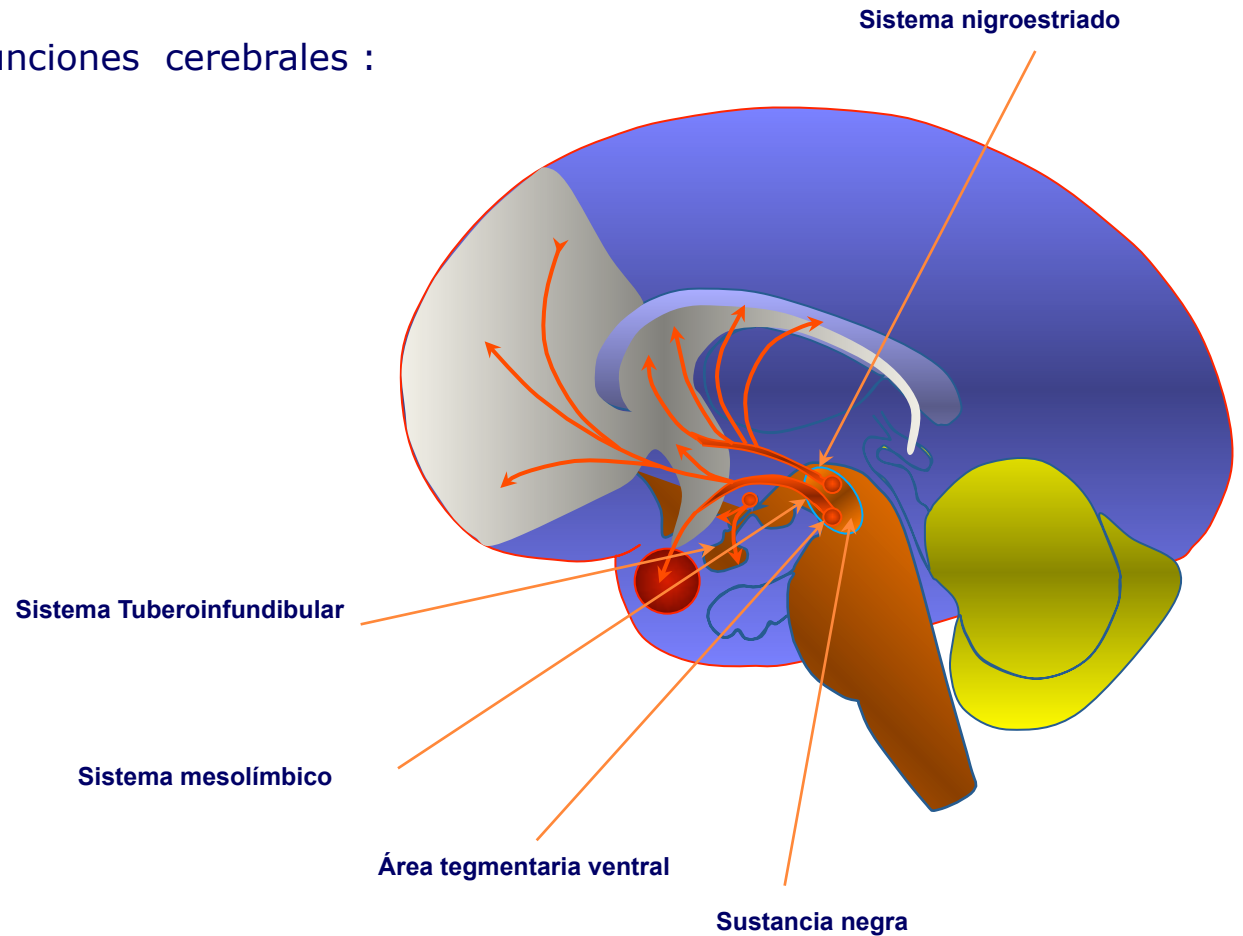




Papel de Dopamina en el Sistema Nervioso Central (SNC)

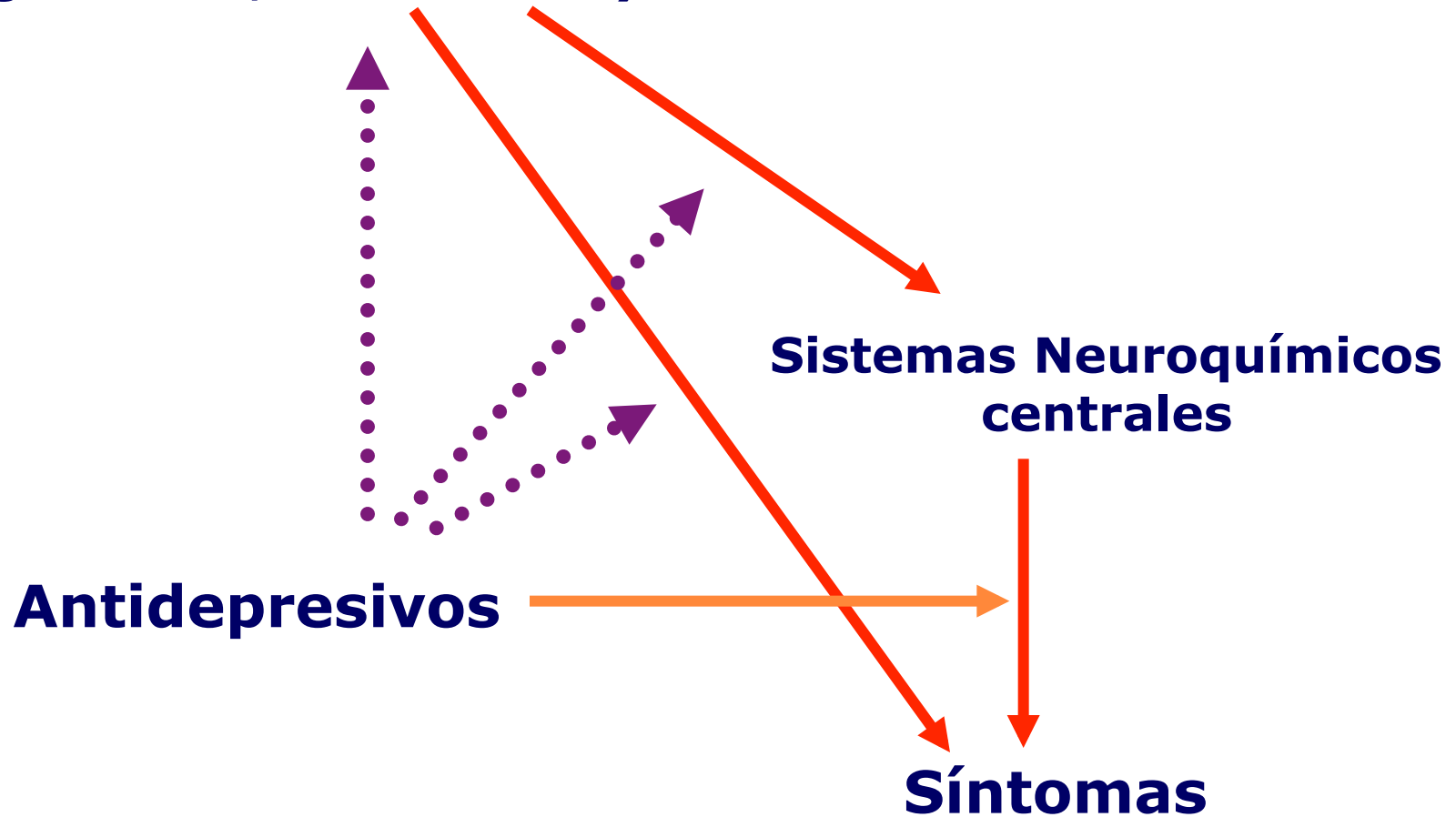
• La dopamina modula varias funciones cerebrales :

- Humor
- Cognición
- Función motora
- Motivación
- Conducción
- Agresión
- Placer



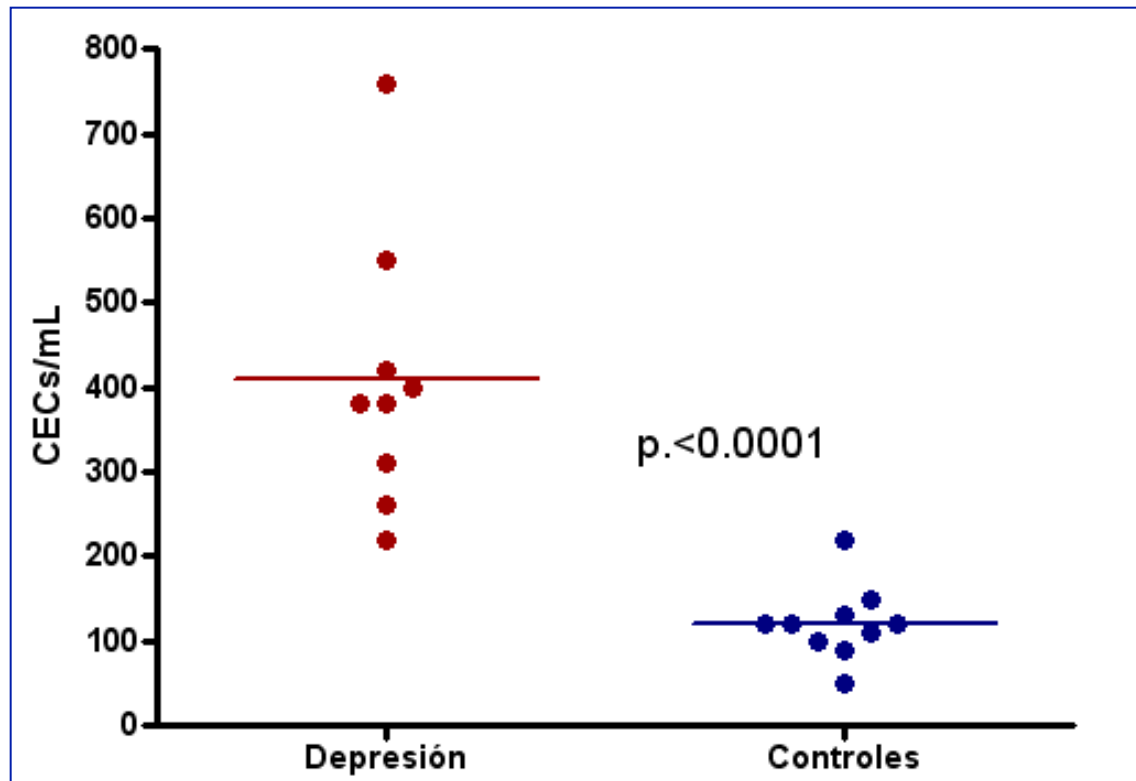


Eventos fisiopatológicos (factores tróficos, genéticos, metabólicos)



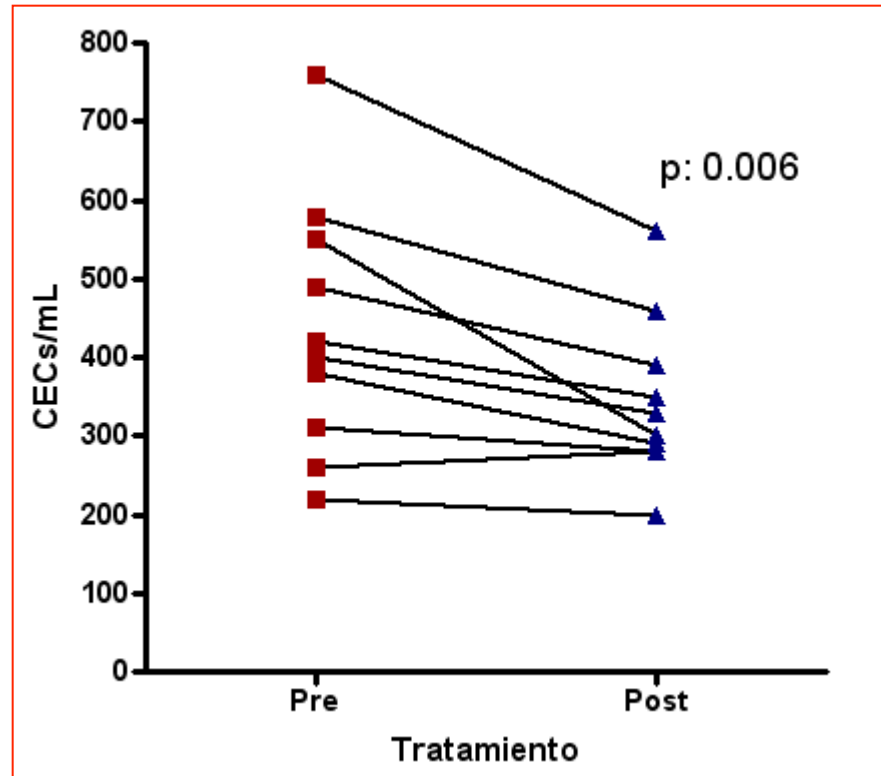
RESULTADOS 1

CEC basales en DM estaban aumentadas respecto a controles, pareados por sexo y edad:
 408 ± 163 vs 121 ± 43 cél/ml



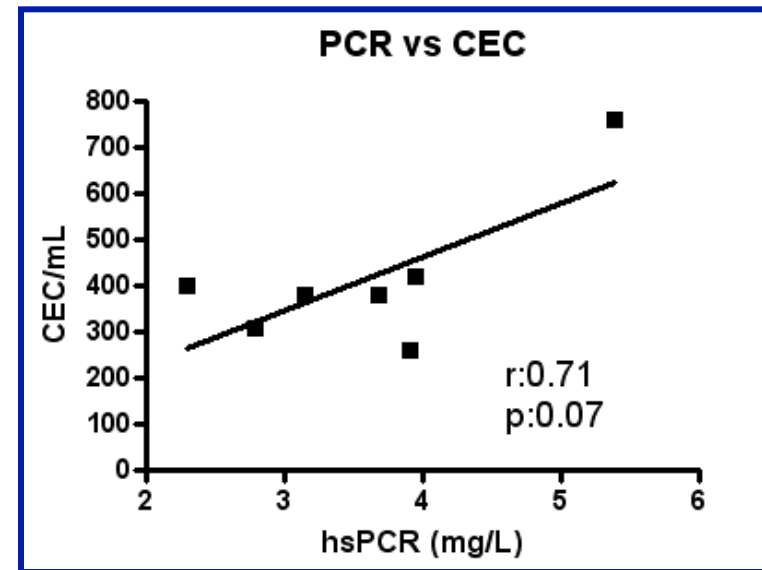
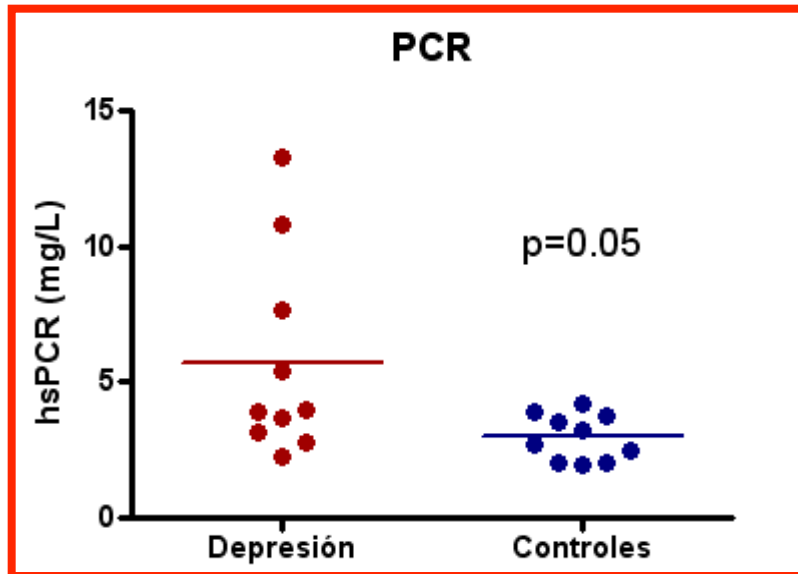
RESULTADOS 2

En 6 casos controlados a 2 m, usando Fluoxetina (20-40 mg/día) se observó disminución en n° de CEC
461±173 vs 358±157 cél/ml



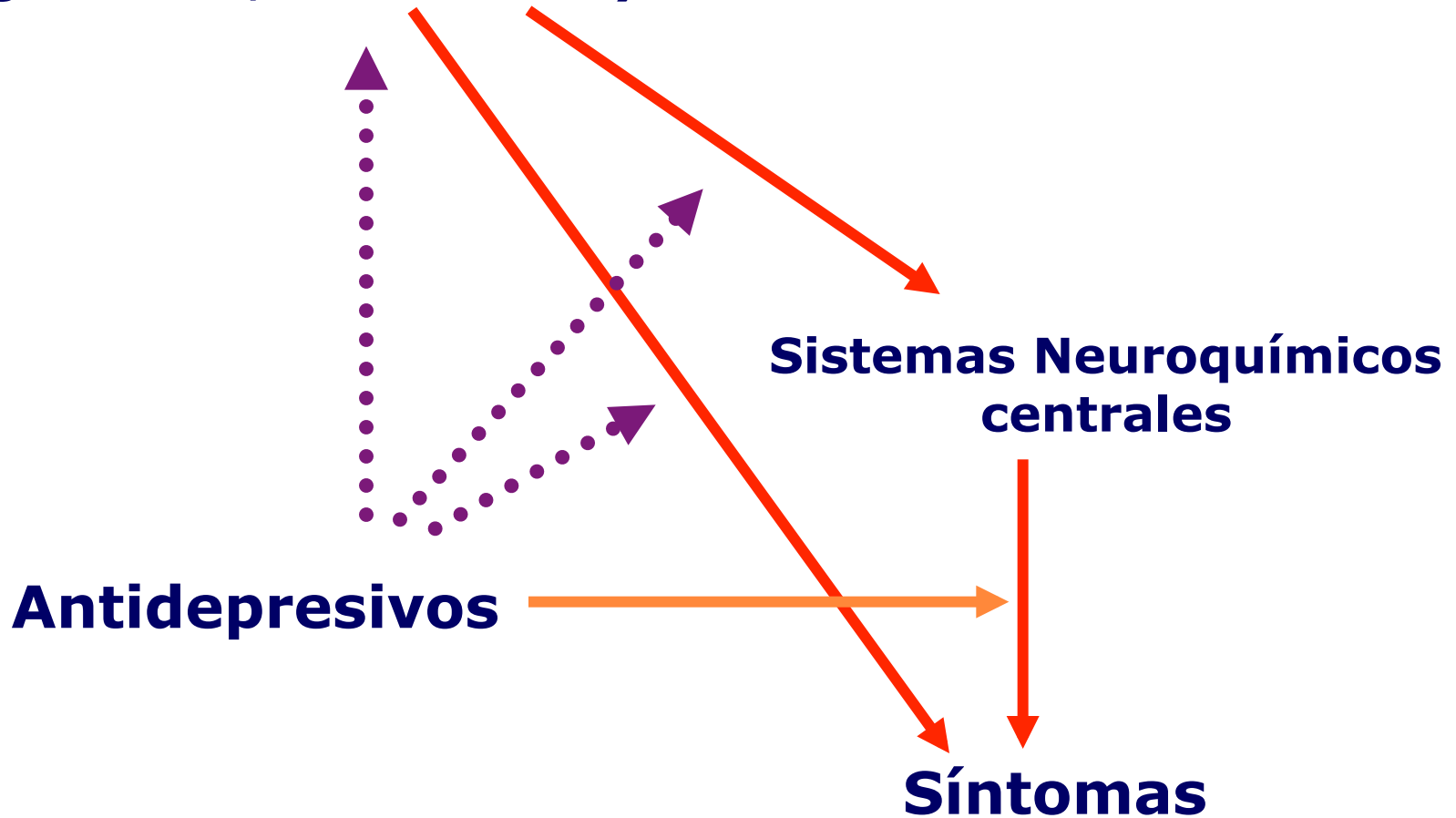
RESULTADOS 3

- La PCR fue mayor en los pacientes con DM que en los controles
- La PCR se asoció al n° de CEC en los pacientes con DM





Eventos fisiopatológicos (factores tróficos, genéticos, metabólicos)



Depresión: Una Enfermedad Sistémica

- Emocional

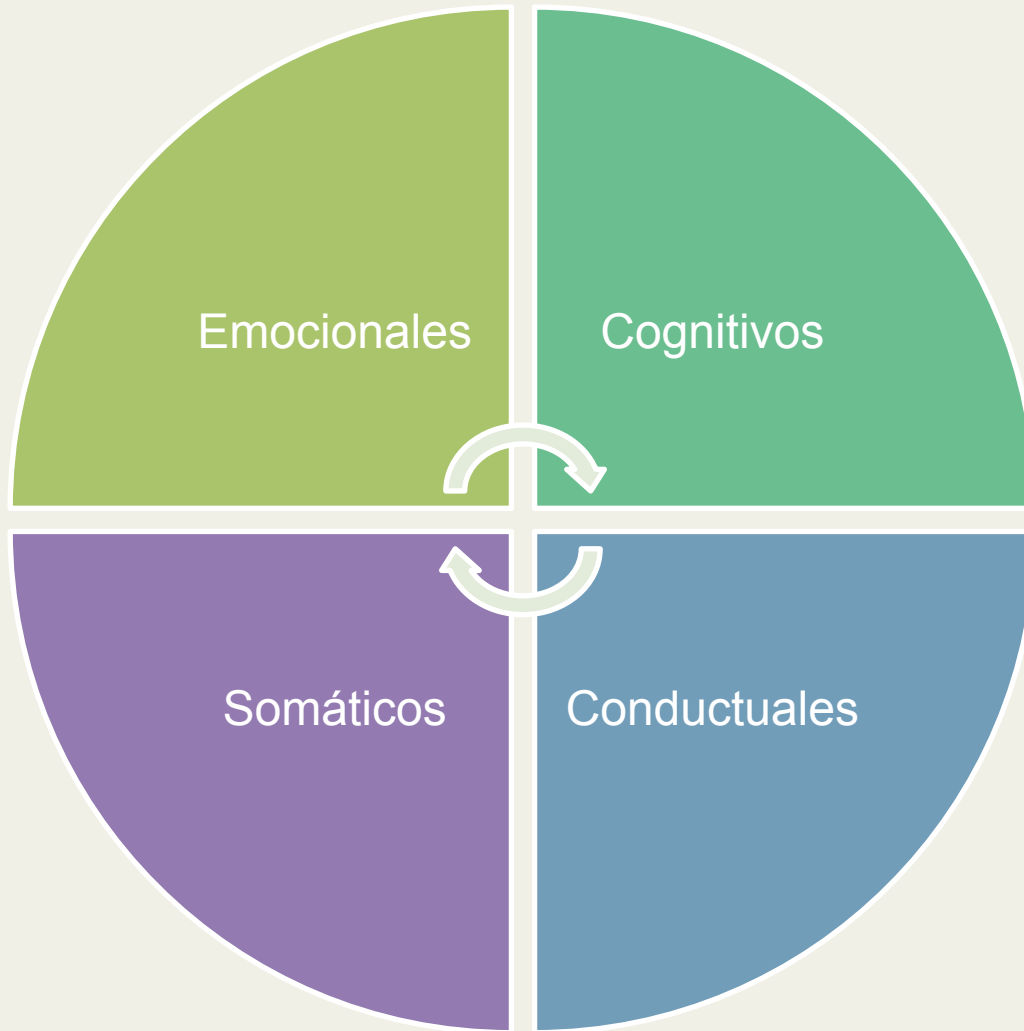
- *Estado de ánimo deprimido*
- *Anhedonia*
- Desesperanza
- Baja autoestima
- Mala memoria
- Dificultad para concentrarse
- Ansiedad
- Preocupación con ideas negativas
- Ira/irritabilidad



- Físicos

- Cefalea
- Fatiga
- Trastornos del sueño
- Mareo
- Dolor
 - Dolor torácico
 - Dolor articular o en extremidades
 - Dolor vago en espalda o abdomen
- Molestias gastrointestinales
- Disfunción o apatía sexual
- Problemas menstruales

Adaptado de:
DSM-IV-TR™. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.
Kroenke K, et al. *Arch Fam Med*. 1994;3:774-779.



Antidepresivos en uso

Tricíclicos: imipramina, clomipramina, amitriptilina
desipramina, maprotilina

1950s

IMAO: tranilcipromina, isocarboxacida

ISRS: Fluoxetina, sertralina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina
RIMA moclobemida

Dopaminérgicos

bupropion

Atípicos

trazodone,

NaSSA

mirtazapina

SNRI:

Venlafaxina, milnacipran

ISRN

reboxetina

1990s

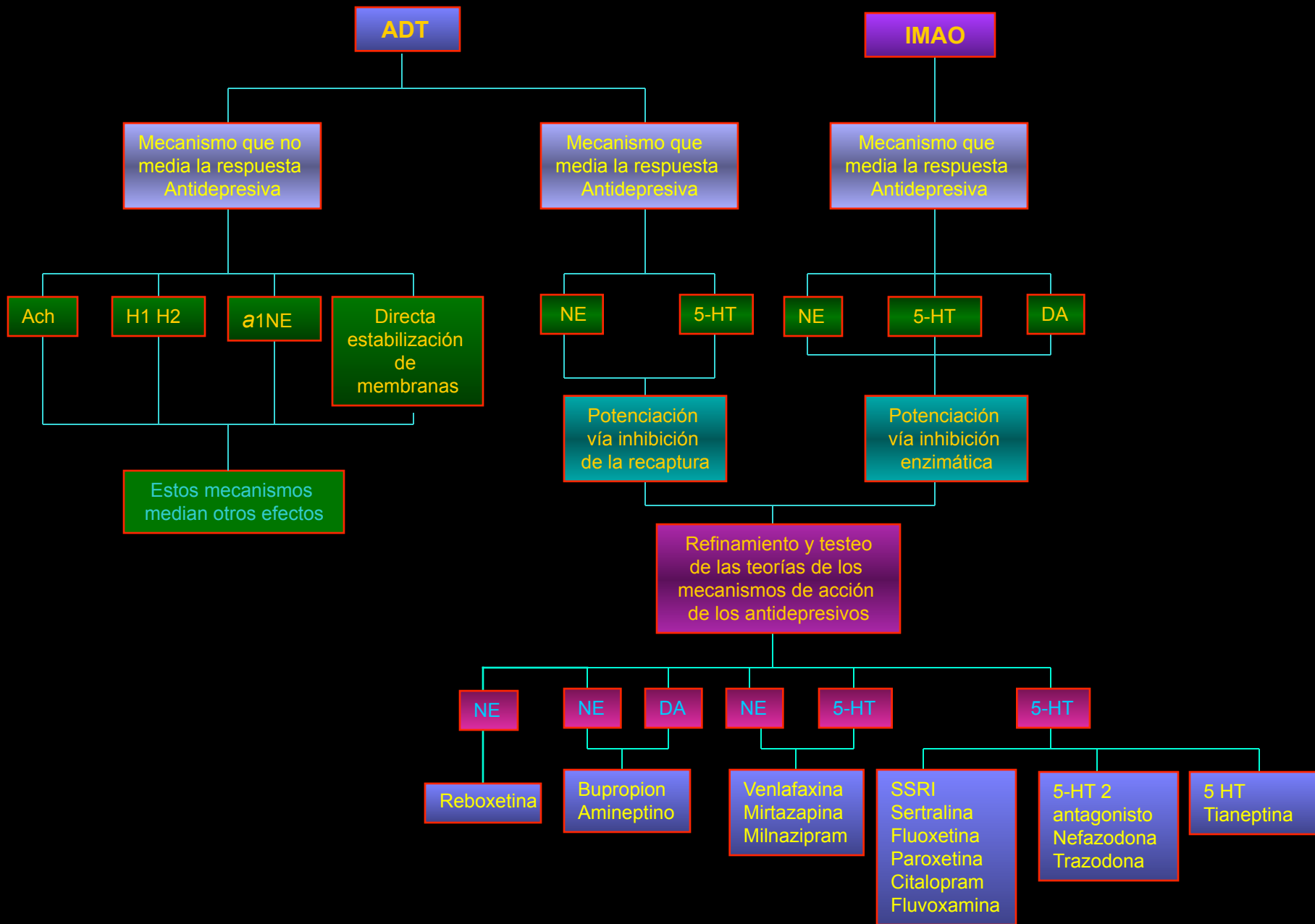
Isomeros

escitalopram

SNRI:

duloxetina

2000

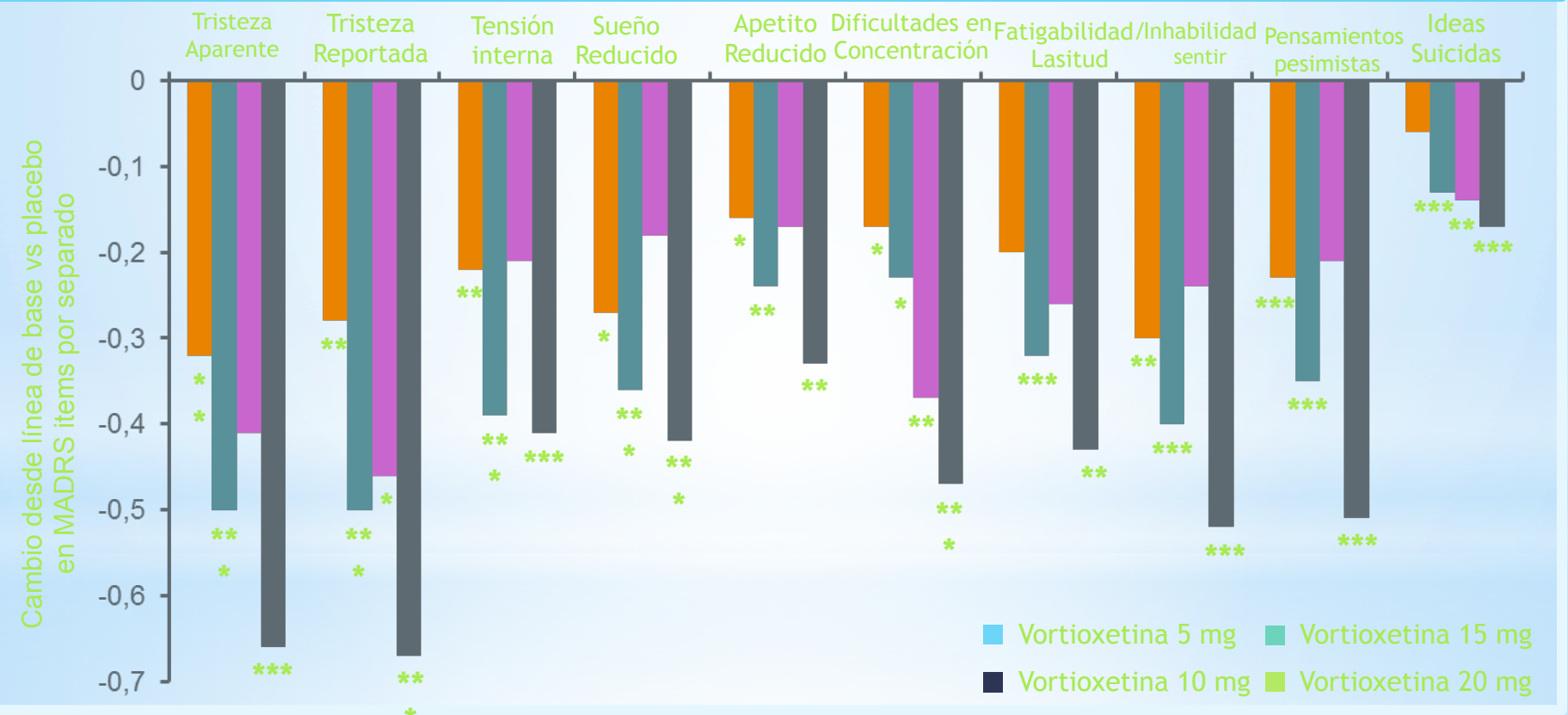


Vortioxetina.

Vortioxetina: clínica

Vortioxetina mejora todos los síntomas de depresión: MADRS

Meta-análisis del cambio desde basal en ítems individuales MADRS a semanas 6/8, diferencia con placebo - 11 estudios a corto plazo en adultos (FAS, MMRM)



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs placebo

El Meta-análisis incluyó 11 estudios: HLu 11492A, HLu 11984A, TAK 305, HLu 13267A, TAK 315, TAK 316, TAK 303, TAK 304, TAK 317, HLu 14122A, and CCT-002

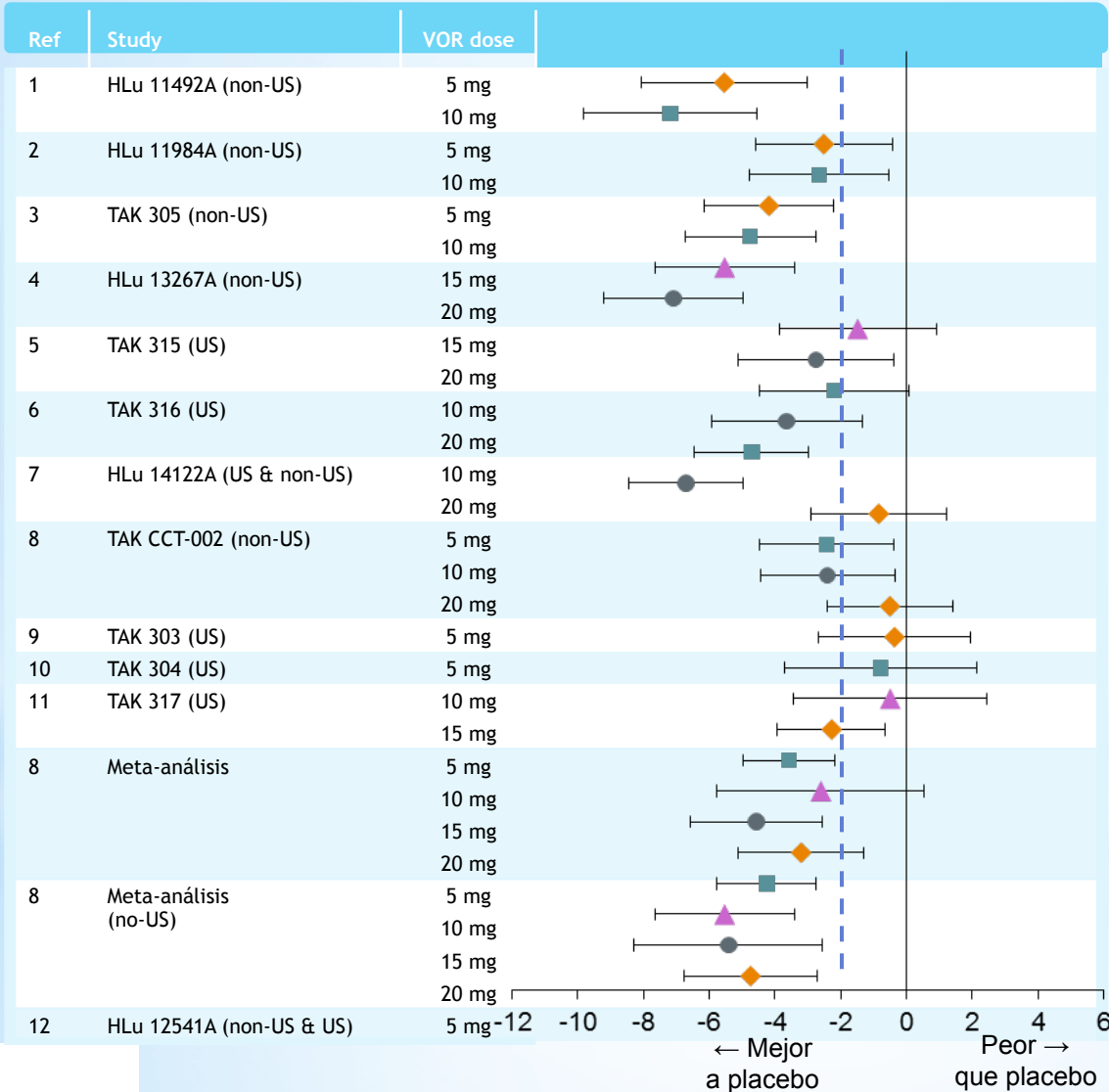
FAS=full analysis set (Datos analizados por completo) ; MMRM=mixed model for repeated measurements (Modelo Mixto para medidas repetidas);

Vortioxetina EPAR;

Vortioxetina es efectiva en el tratamiento a corto plazo de DM - cambio desde línea de base en puntuación total MADRS a semana 6/8 (FAS, MMRM)

Estudios Individuales

Meta-análisis



En Resumen:¹⁻¹²

- El Meta-análisis de resultados de 11 estudios a corto plazo confirmaron la superioridad de vortioxetina comparada con placebo, a dosis de 5, 10 y 20 mg
- Los meta-análisis indican una dosis/respuesta a lo ancho del rango de dosis terapéuticas de 5 a 20 mg/d de vortioxetina

1. Alvarez et al. 2012; 2. Baldwin et al. 2012;
 3. Henigsberg et al. 2012; 4. Boulenger et al. 2013;
 5. Mahableshwarkar et al. APA 2013a;
 6. Jacobsen et al. APA 2013;
 7. McIntyre et al. ACNP 2013; 8. Vortioxetina RCP;
 9. Jain et al. 2013; 10. Mahableshwarkar et al. 2013;
 11. Mahableshwarkar et al. APA 2013b;
 12. Katona et al. 2012

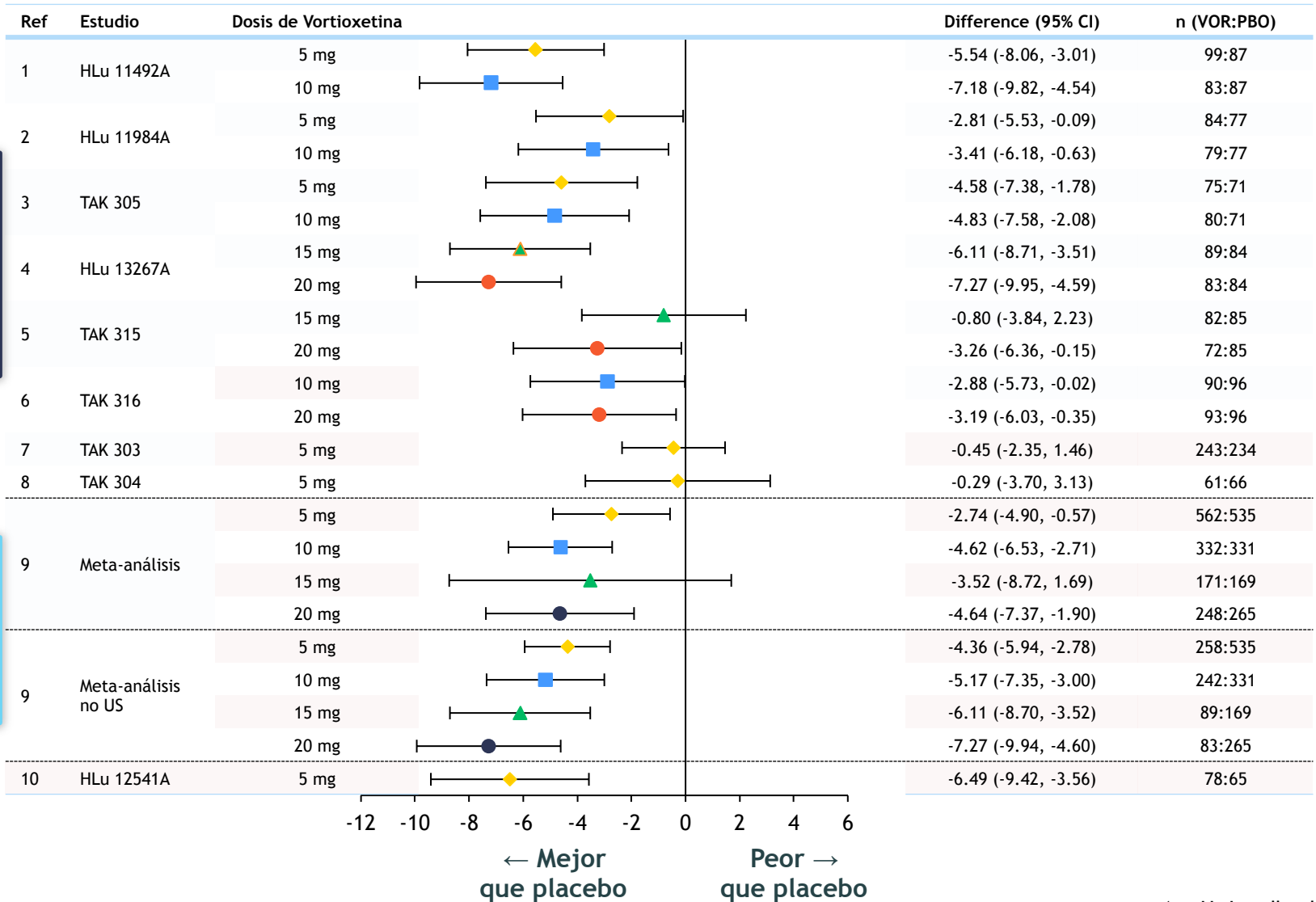
Estudios a corto plazo; línea púrpura indica el objetivo de relevancia clínica FAS=full analysis set (Set analizado por completo) ; MADRS=Escala de Montgomery-Åsberg para Depresión; MMRM=mixed model for repeated measurements (Modelo Mixto para medidas repetidas); VOR=vortioxetina

Diferencia con placebo

Vortioxetina es eficaz en pacientes severamente deprimidos (MADRS Basal ≥ 30)

Estudios individuales

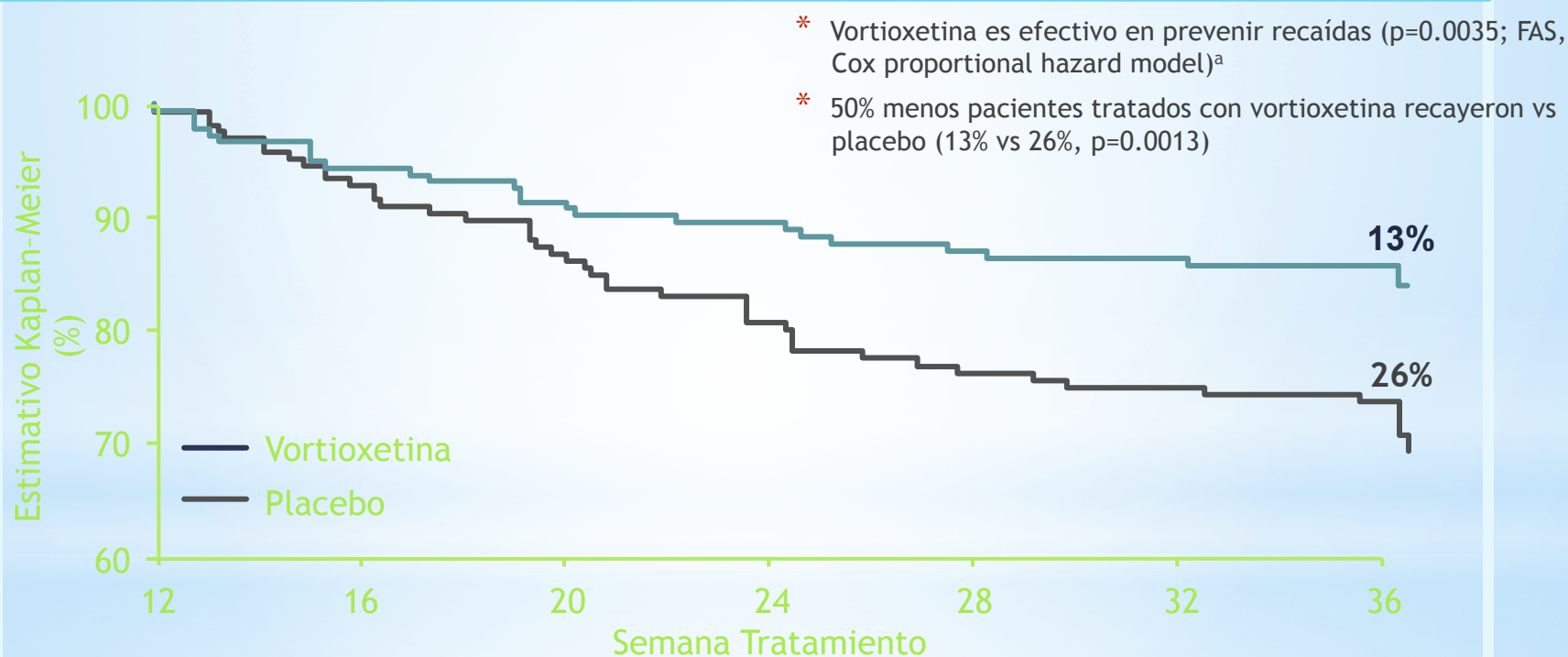
Meta análisis



El tratamiento con Vortioxetina reduce significativamente el riesgo de recaída

Análisis Kaplan-Meier de supervivencia a recaída a 36 semanas de tratamiento open-label (abierto) con Vortioxetina

Estudio HLu 11985A – randomizado, doble-ciego, placebo-controlado, de prevención de recaídas con Vortioxetina en adultos con DM



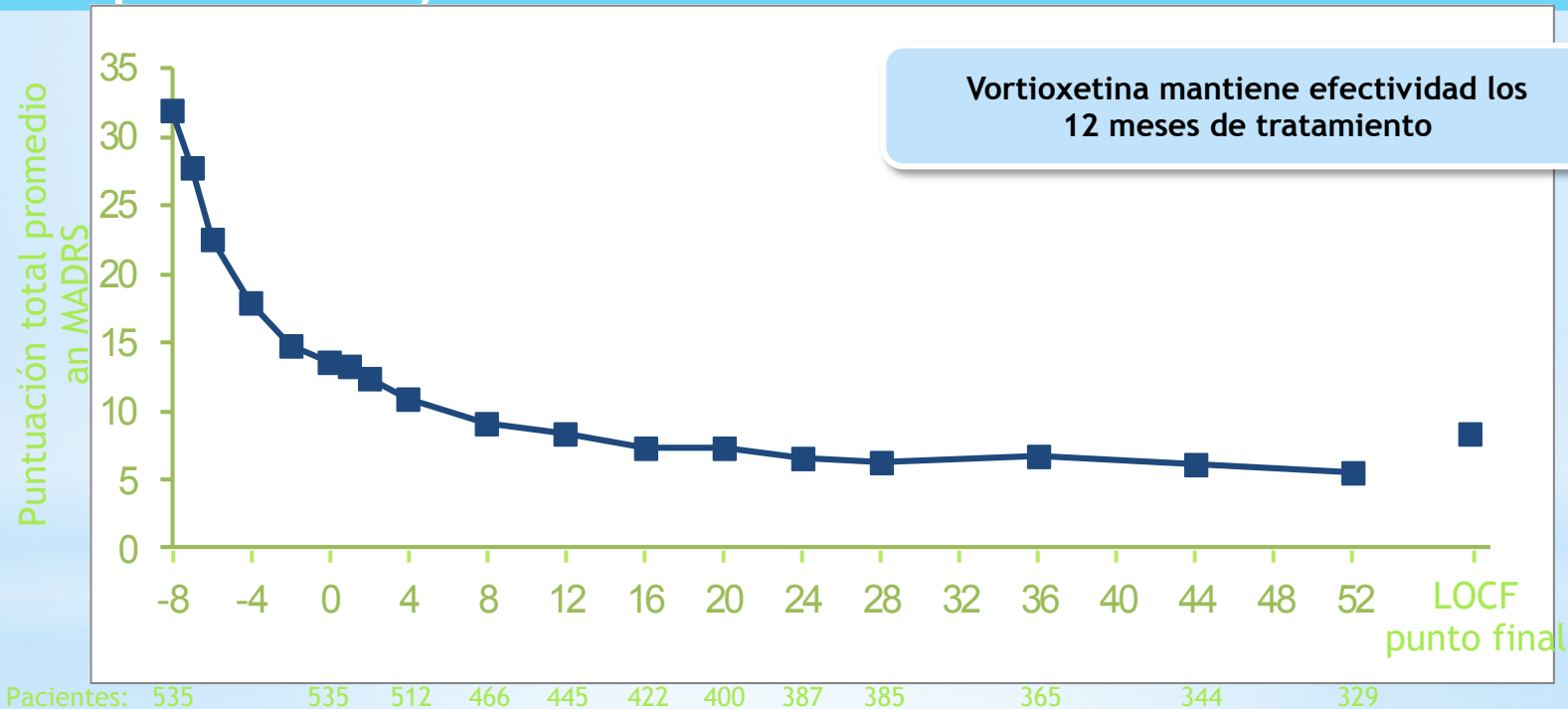
Al finalizar las 12-semanas del período de tratamiento abierto (open-label), el 76% de los pacientes habían respondido según MADRS (reducción =50% desde línea de base) y el 69% alcanzó la remisión (MADRS =10)

FAS=full analysis set (Datos analizados por completo) open-label

Los efectos de Vortioxetina en el corto plazo se mantienen durante la continuación del tratamiento

Estudio HLU 11984A/B – randomizado, doble-ciego, placebo-control de vortioxetina en adultos con DM, y extensión al largo plazo

Puntuación promedio total MADRS por visita (FAS, OC; endpoint LOCF)



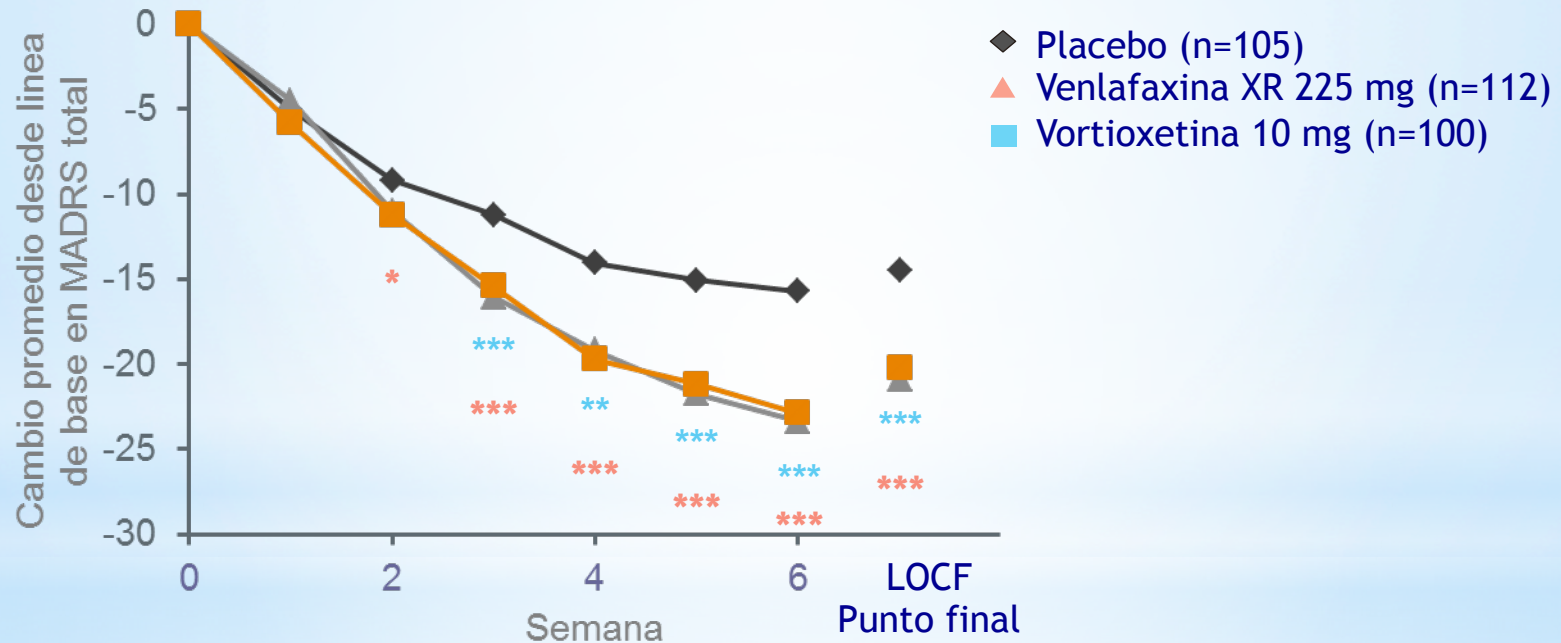
328 completaron, pero un paciente adicional tuvo su última visita en semana 52

FAS=full analysis set (Datos analizados por completo); LOCF=last observation carried forward (última observación llevada adelante); MADRS=Escada Montgomery-Åsberg para Depresion; OC=casos observados

Vortioxetina es efectiva en un amplio rango de pacientes (1) - depresión severa (MADRS =30)

Estudio HLu 11492A – randomizado, doble-ciego, placebo-controlado, con referencia activa en pacientes con MADRS ≥ 30

Cambio promedio desde la basal en puntuación MADRS total por visita en pacientes con depresión severa (FAS, OC, MMRM; endpoint LOCF)



Efexor (venlafaxine) SmPC

p<0.05, **p<0.01, *p<0.001 vs placebo

FAS=full analysis set (Datos analizados por completo); LOCF=última observación llevada adelante;

OC=caso observado

Vortioxetina es un tratamiento efectivo para la DM

- * Los beneficios de Vortioxetina se han establecido en un extenso programa de desarrollo clínico en pacientes con Depresión Mayor¹
- * Vortioxetina aporta mejorías clínicamente relevantes en sintomatología depresiva²⁻⁹
- * Vortioxetina es efectiva en prevención de recaídas¹⁰ y su efectividad antidepressiva se mantuvo por mas de 12 meses de tratamiento¹¹
- * Vortioxetina es efectiva en un amplio rango de grupos de pacientes:
 - Pacientes con depresión severa (MADRS =30)²
 - Pacientes depresivos con altos niveles de ansiedad (HAM-A=20)⁵
 - Pacientes depresivos de tercera edad (=>65 años)⁹

1. Vortioxetina EPAR;

2. Alvarez et al. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15:589-600;

5. Boulenger et al. Int Clin Psychopharmacol 2013;Epub preimpresión

9. Katona et al. Int Clin Psychopharmacol 2012;27:215-223;

10. Boulenger et al. J Psychopharmacol 2012;26(11):1408-1416; 11. Baldwin et al. Curr Med Res Opin 2012;28(10):1717-1724

Vortioxetina:

Vortioxetina es de uso oral: comprimidos recubiertos que pueden ser tomadas con o sin las comidas.

La dosis de inicio recomendada de **Vortioxetina** es **10 mg** en **una toma diaria** en adultos.

Dependiendo de la respuesta individual, la dosis puede incrementarse a un **máximo** de **20 mg** de **Vortioxetina** en una toma diaria.

Luego de la resolución de los síntomas depresivos, se recomienda consolidar la respuesta antidepresiva continuando el tratamiento al menos 6 meses.

Los pacientes pueden dejar de tomar **Vortioxetina** sin reducción gradual de la dosis.

Vortioxetina, Seguridad clínica e información de tolerabilidad

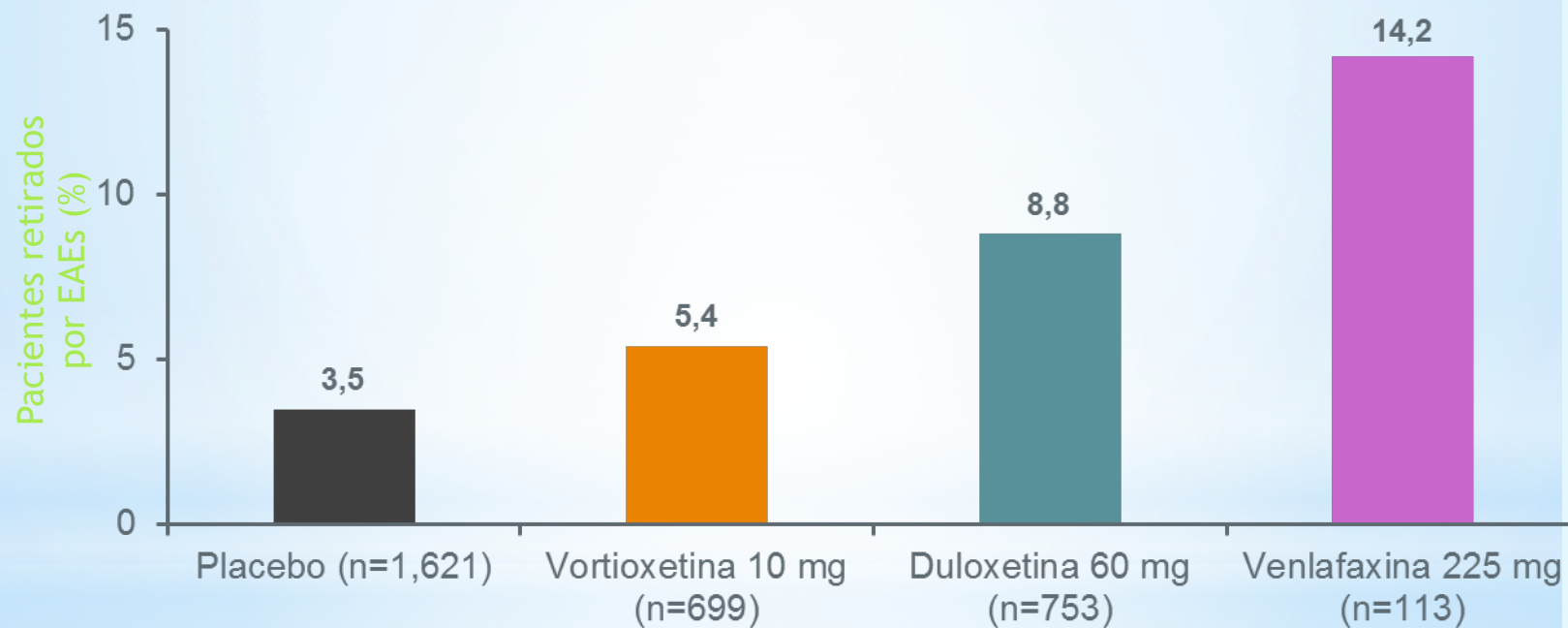
Perfil de seguridad y tolerabilidad basado en un amplio programa clínico

El perfil de tolerabilidad de Vortioxetina se ha establecido gracias a un extenso programa de ensayos clínicos con > 6.700 pacientes de los cuales > 3.700 fueron tratados con Vortioxetina en 12 estudios a corto plazo (=12 semanas)

- * En los estudios clínicos el Efecto adverso mas común fue la náusea
- * Los Efectos Adversos fueron en general leves o moderados y ocurrieron dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento
- * Los eventos fueron leves, pasajeros y no causaron la discontinuación del tratamiento

En general, el abandono por EA fue mayor con Vortioxetina que con placebo

EAETs que causaron abandono en 10 estudios al corto plazo en DM (APTS)



Estudios incluidos: HLu 11492A, HLu 11984A, TAK 303, TAK 304, TAK 305, HLu 13267A, TAK 315, TAK 316, TAK 317 y Lu 12541A (añosos); duloxetina y venlafaxina fueron incluidos como referencia activa para validacion del estudio, no para comparacion de tamaño de efecto

APTS=all patient treated set; TEAE=Evento Adverso emergente al tratamiento

Cymbalta (duloxetine) SmPC

Efexor (venlafaxine) SmPC

Tpermino Preferido	Placebo (n=1,621)	Vortioxetina 5 mg (n=1,013)	Vortioxetina 10 mg (n=699)	Vortioxetina 15 mg (n=449)	Vortioxetina 20 mg (n=455)	Duloxetina 60 mg (n=753)	Venlafaxina 225 mg (n=113)
% de pacientes con EAET	60	65	65	69	71	76	75
Nausea	9	21	25	31	31	34	34
Cefalea	14	14	14	15	13	13	28
Boca seca	6	7	7	6	8	17	17
Mareos	6	6	6	7	8	12	10
Diarrea	6	7	7	9	7	9	4
Constipación	3	3	5	6	6	10	10
Vomitos	1	3	5	6	5	4	4
Insomnio y relacionado ^a	4	5	4	2	4	8	16
Somnolencia	3	3	3	3	3	8	1
Fatiga	3	3	3	4	3	8	10
Disfunción Sexual ^b	1	2	2	2	3	5	12
Disminución apetito	1	2	1	1	2	7	1
Temblor	<1	1	<1	1	1	2	5
Vision borrosa	1	1	1	2	1	3	5
Hiperhidrosis	2	2	3	2	1	7	15

Cymbalta (duloxetine) SmPC

Efexor (venlafaxine) SmPC

a,b Ver notas para mayores detalles de EAETs incluidos en estos grupos

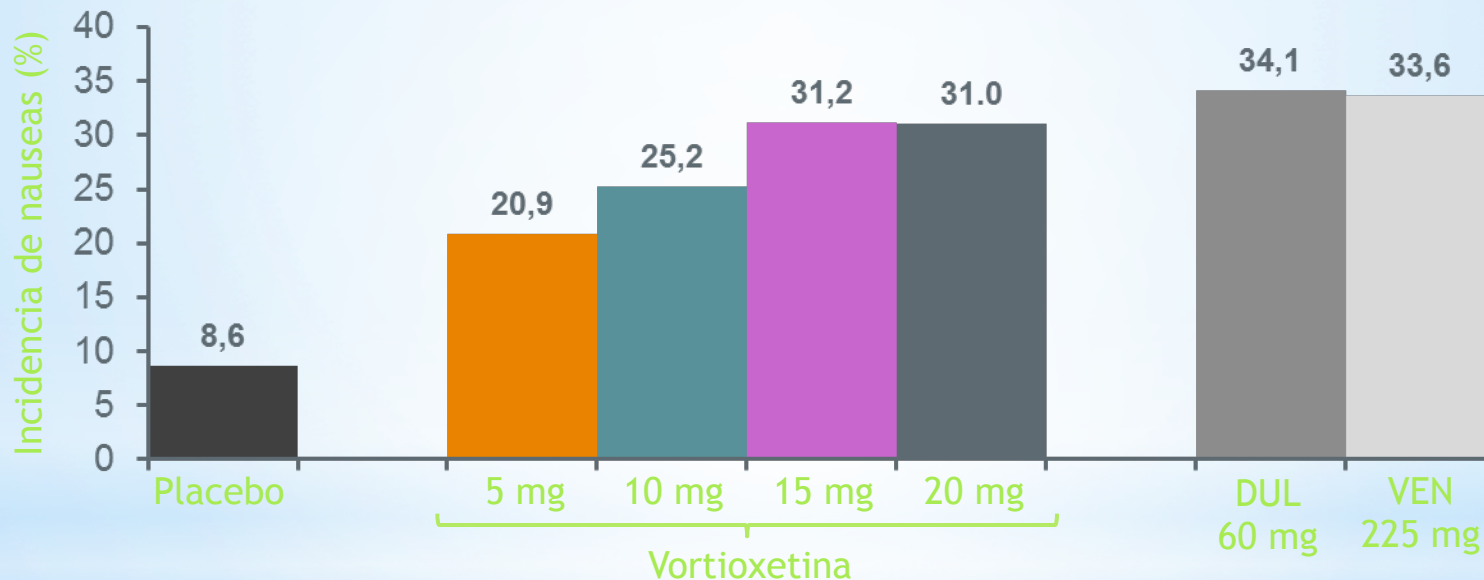
Estudios incluidos: HLU 11492A, HLU 11984A, TAK 303, TAK 304, TAK 305, HLU 13267A, TAK 315, TAK 316, TAK 317 y HLU 12541A (añosos); fueron incluidos como referencia activa para validación del estudio, no para comparación de tamaño de efecto

APTS=all patients treated set; EAETs (Efectos Adversos emergentes de tratamiento) en el periodo de tratamiento principal; diferenciado por vortioxetina 20 mg/día;

EAETs sobre línea verde ocurren con frecuencia =5% para vortioxetina; EAETs debajo línea verde ocurren con frecuencia =5% Por comparador

La náusea con Vortioxetina fue generalmente leve o moderada, ocurrió durante las primeras 2 semanas, fue usualmente transitoria, y no llevó a discontinuación

Incidencia de náusea reportada como EA en 10 estudios clínicos a corto plazo¹



* Las Náuseas con Vortioxetina ocurrieron dentro de las primeras 2 semanas, y son usualmente leves a moderadas, transitorias, generalmente sin llevar a la discontinuación²

Estudios incluidos: HLu 11492A, HLu 11984A, TAK 303, TAK 304, TAK 305, HLu 13267A, TAK 315, TAK 316, TAK 317 y HLu 12541A (añosos); duloxetina y venlafaxina fueron incluidos como referencia activa para validación del estudio, no para comparación de tamaño de efecto fueron incluidos como referencia activa para validación del estudio, no para comparación de tamaño de efecto

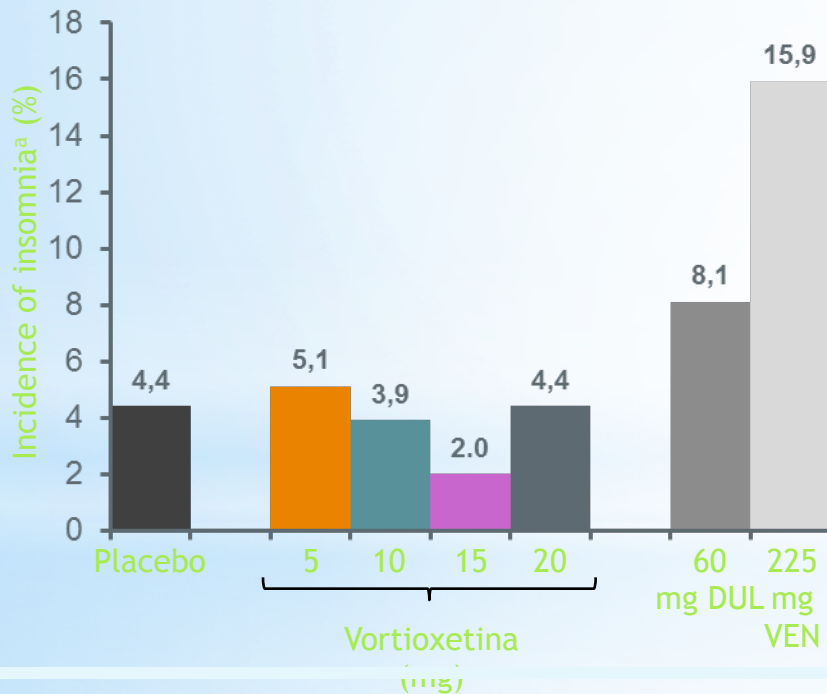
EA=Evento adverso; DUL=duloxetina; VEN=venlafaxina

Cymbalta (duloxetine) SmPC

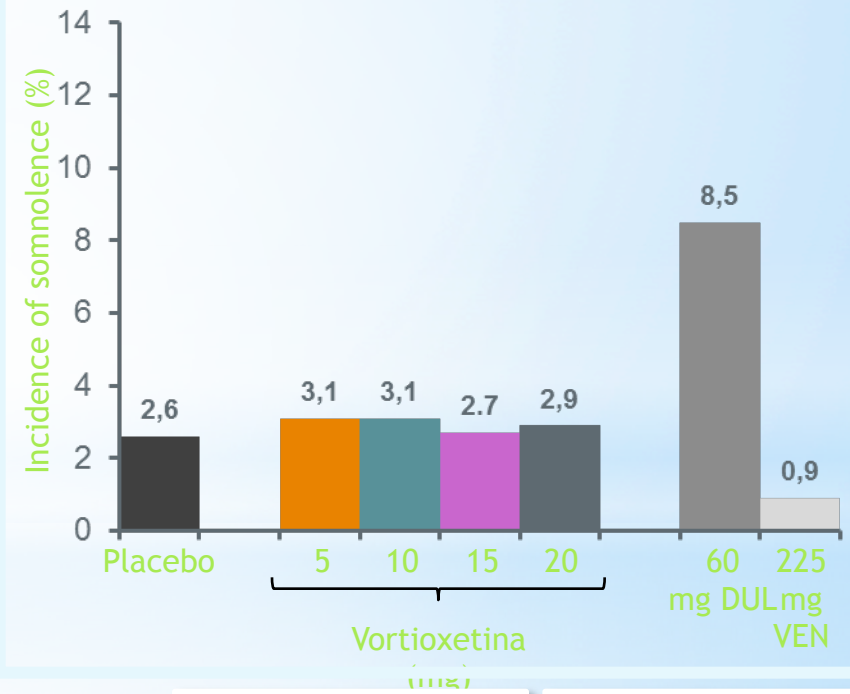
Efexor (venlafaxine) SmPC

Vortioxetina no incrementa la incidencia de insomnio o somnolencia en relación a placebo¹

Incidencia de EA relacionados a insomnio^a EAs reportados en 10 estudios breves²



Incidencia de somnolencia reportada como EA en 10 estudios breves²



Estudios incluidos: HLu 11492A, HLu 11984A, TAK 303, TAK 304, TAK 305, HLu 13267A, TAK 315, TAK 316, TAK 317 y HLu 12541A (añosos); duloxetina y venlafaxina incluidos como referencia activa para validación del estudio, no para comparación de tamaño de efecto

a Ver notas de slide para detalles de EAETs incluidos en esa agrupación

EA=Evento Adverso; DUL=duloxetina; VEN=venlafaxina

Cymbalta (duloxetine) SmPC

Efexor (venlafaxine) SmPC

Vortioxetina se asocia con alteraciones del sueño a niveles de placebo

Vortioxetina fue neutral en efecto sobre el peso.

Vortioxetina no tuvo efecto en peso comparado con placebo en estudios clínicos a corto y largo plazo¹

Tratamiento a corto plazo:

- * En estudios clínicos randomizados, a doble ciego, placebo-controlados, con referencia activa de Vortioxetina (5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg/día) en adultos con DM, no hubo cambios de peso clínicamente relevantes a lo largo del tiempo entre ambos grupos de tratamiento²⁻⁴
- * En un estudio en pacientes añosos con DM, los cambios en el peso asociados con Vortioxetina no superaron el nivel de placebo⁵

Tratamiento a largo plazo:

- * En el periodo doble ciego de un estudio de prevención de recaídas en DM, el aumento promedio de peso para Vortioxetina (0.4 kg) no superó el nivel del placebo (0.6 kg)⁶

1. Vortioxetina. Resumen de características de Producto, 2013;
2. Boulenger et al. Int Clin Psychopharmacol 2013. [Epub preimpresión];
3. Alvarez et al. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15,589-600;
4. Henigsberg et al. J Clin Psychiatry 2012;73(7):953-959
5. Katona et al. Int Clin Psychopharmacol 2012;27:215-223;
6. Vortioxetine EPAR

Vortioxetina tiene efectos adversos sexuales a nivel de placebo a las dosis recomendadas

Disfunción sexual, reportada como TEAEs durante el tratamiento con Vortioxetina fue baja (1.6%) y similar al grupo placebo (0.9%)¹

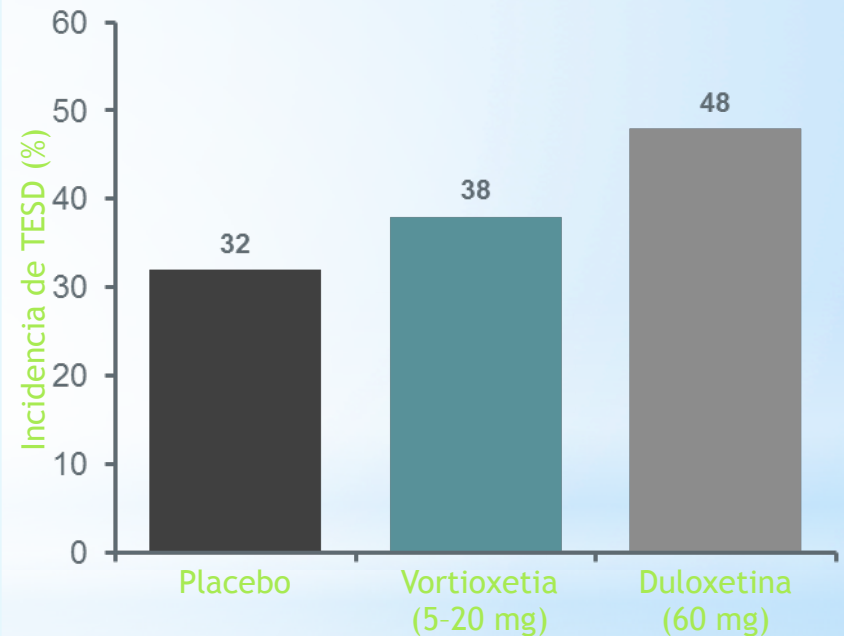
Disfunción sexual, evaluada usando la escala ASEX

No hubo diferencia con placebo con dosis de 5 mg a 15 mg de Vortioxetina²

Aumento en TESD de 5 mg a 20 mg Vortioxetina, pero no hubo una relación clara dosis-respuesta¹

Vortioxetina 20 mg fue asociada con aumento en TESD (46%)¹

Incidencia de TESD basado en puntuación ASEX¹



Cymbalta (duloxetine) SmPC

La Duloxetina fue incluida como referencia activa para validación del estudio, no por comparación de tamaño de efecto

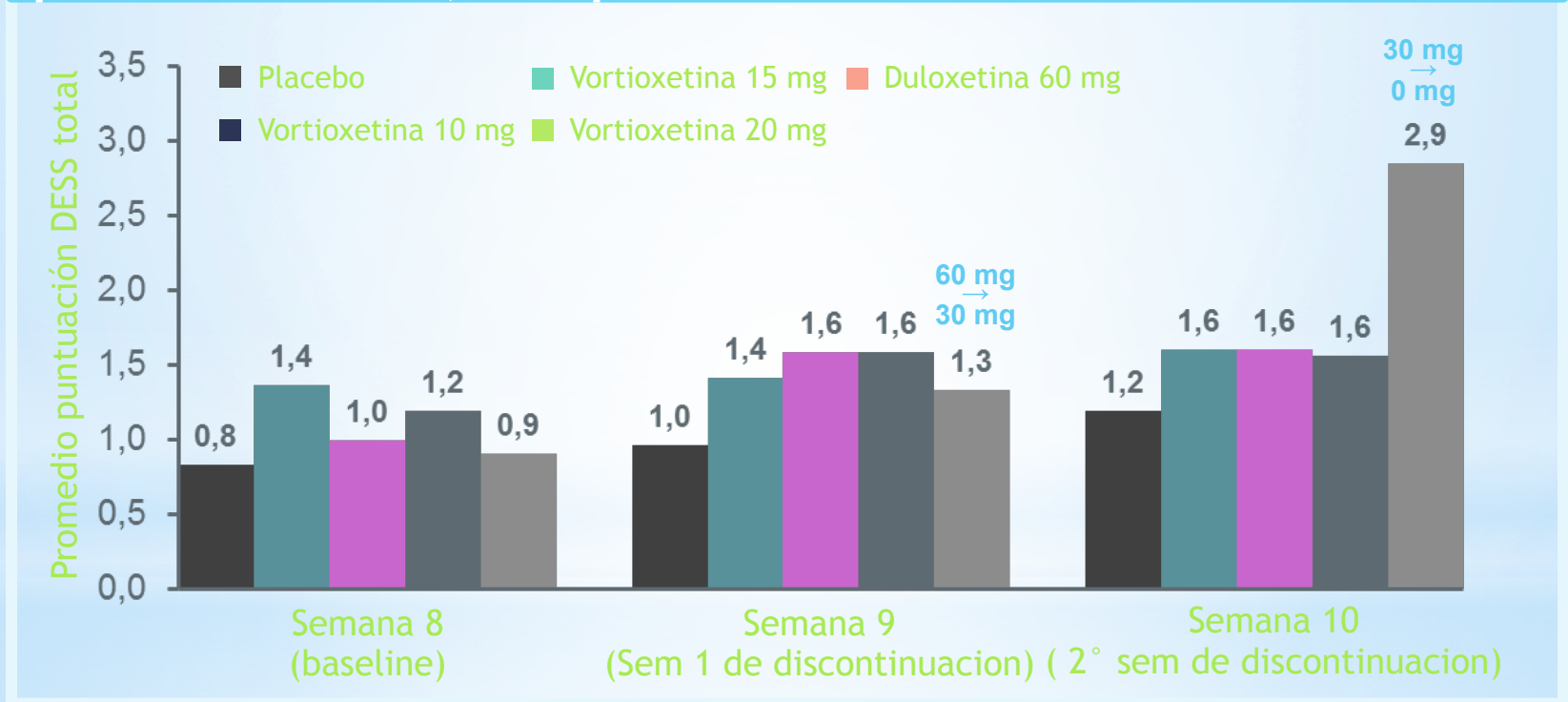
ASEX= Escala de Experiencias sexuales;

TEAE=Evento Adverso emergente al tratamiento EAET;

TESD= Disfunción sexual emergente al tratamiento

Vortioxetina se asocia con síntomas de discontinuación al nivel placebo al detener el tratamiento

Puntuación DESS total de 3 estudios a corto plazo , placebo-control, comparada con duloxetina en DM¹



Los pacientes pueden discontinuar vortioxetina sin requerir reducción gradual de dosis²

Cymbalta (duloxetine) SmPC

Estudios incluidos: TAK 315, TAK 316, HLu 13267; duloxetina fue incluida como referencia activa para validación del estudio, no por comparación de tamaño de efecto DESS=Síntomas y signos emergentes de discontinuación

1. Baldwin et al. Poster en IFMAD 2013;
2. Vortioxetina Resumen de características de Producto, 2013

* Resumen

Vortioxetina presenta buena tolerabilidad en TDM

- * La tolerabilidad de vortioxetina fue evaluada en un programa de desarrollo clínico amplio y sólido¹
- * En ensayos clínicos, el EA mas común fue la nausea, la cual fue generalmente leve y transitoria¹
- * En general, los EAs fueron leves o moderados, ocurriendo durante las primeras 2 semanas del tratamiento, siendo transitorios, y generalmente no llevaron a la discontinuación de la terapia¹
- * Vortioxetina es bien tolerada:
 - * Insomnio y somnolencia al nivel del placebo ^{1,2}
 - * Es neutral sobre el peso en el corto y largo plazo ^{1,3-7}
 - * Efectos sexuales la nivel de Placebo (5 mg, 10 mg y 15 mg) ^{1,3}
 - * Sin síntomas de discontinuación ^{1,2,6,8,9}

1. Vortioxetina. Resumen de características de Producto, 2013;
2. Baldwin et al. Poster en IFMAD 2013; 3. Vortioxetine EPAR;
4. Alvarez et al. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15(5):589-600;
5. Katona et al. Int Clin Psychopharmacol 2012;27(4):215-223;
6. Boulenger et al, Int Clin Psychopharmacol 2013. [Epub preimpresión];
7. Henigsberg et al. J Clin Psychiatry 2012;73(7):953-959;
8. Mahableshwarkar et al. Poster en APA 2013; 9. Jacobsen et al. Poster en APA 2013

Vortioxetina: cognición

¿Existe un perfil específico de compromiso cognitivo en la Depresión?

¿Los síntomas cognitivos evolucionan en consonancia con los demás síntomas?

¿Son factores influyentes en la evolución y el resultado de largo plazo?

¿Desaparecen del todo en la eutimia?

previously. However, our finding of a non-significant deficit in reaction time in currently depressed patients relative to controls contrasted notably with the literature. Nevertheless, following exclusion of one anomalous result, a tendency towards a small deficit on the RTI task was recorded, and the size of this deficit (Cohen's $d=0.32$) was similar to the deficit recorded on the psychomotor speed composite (Cohen's $d=0.33$) in the Snyder (2012) meta-analysis.

Impaired cognitive functioning has been linked with poor response to antidepressant treatment (Potter *et al.* 2004; Story *et al.* 2008). However, the potential clinical relevance of cognitive deficits in depression also depends upon their impact on psychosocial functioning,

subclinical depressive symptoms (Jaeger *et al.*

Another study revealed that severity of impairment and severity of low mood associated independently with different measures of psychosocial functioning (McCall & Dunn, 2003). Further, in bipolar disorder, psychosocial functioning has been shown to be predicted by both cognitive and depressive symptoms (Mur *et al.* 2009; Solé *et al.*

Overall, these findings suggest that the relationship between cognitive impairment and alleviation of depressive symptoms may both be involved in improving psychosocial functioning in depression. We therefore suggest that cognitive impairment in depression is relevant and may be a valuable target for intervention.

Función Ejecutiva:

Actualización: monitoreo y codificación de información recogida relevante para la tarea, y reemplazo de información no relevante por otra más nueva y atingente.

Cambio: reemplazo de reglas de respuesta y de protocolos para tareas.


Inhibición: supresión o evitación de respuestas automáticas en orden a hacerlas menos automáticas y más relevantes a la tarea.

Memoria de trabajo: capacidad para mantener y manipular información activamente (“on line”) con un corto retraso. Se divide en Verbal (p.e. Palabras, letras, números) y Visoespacial.

Planeamiento: identificación y organización de una secuencia de pasos para alcanzar una meta.

Fluencia verbal: habilidad para generar palabras en un período limitado de tiempo, desde categorías semánticas (**Fluencia verbal semántica**, p.e. animales) o comenzando con ciertas letras (**Fluencia verbal fonémica**).

Se ha planteado un mecanismo común supramodal, relacionado con la habilidad para mantener la meta y la información contextual, que constituiría un nivel de integración final, una especie de vía final común, probablemente basada en corteza pre frontal.



impairments are now widely acknowledged as an important aspect of MDD. Indeed, the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) criteria for MDD include “diminished ability to think or concentrate, or indecisiveness” (American Psychiatric Association, 2000). Like this criterion, many theories have posited non-specific impairments in cognitive function associated with MDD, for example low motivation leading to difficulty with effortful tasks (e.g., Weingartner, Cohen, Murphy, Martello, & Gerdt, 1981), depleted cognitive resources in general (e.g., Mathews & MacLeod, 1994), difficulty initiating efficient cognitive strategies (e.g., Hertel & Gerstle, 2003), or slowed processing speed (e.g., Den Hartog, Derix, van Bommel, Kremer, & Jolles, 2003; Nebes et al., 2000).

Correspondence concerning this article should be addressed to Hannah R. Snyder, Department of Psychology and Neuroscience, University of Colorado, Boulder, CO 80309. snyderhr@colorado.edu.

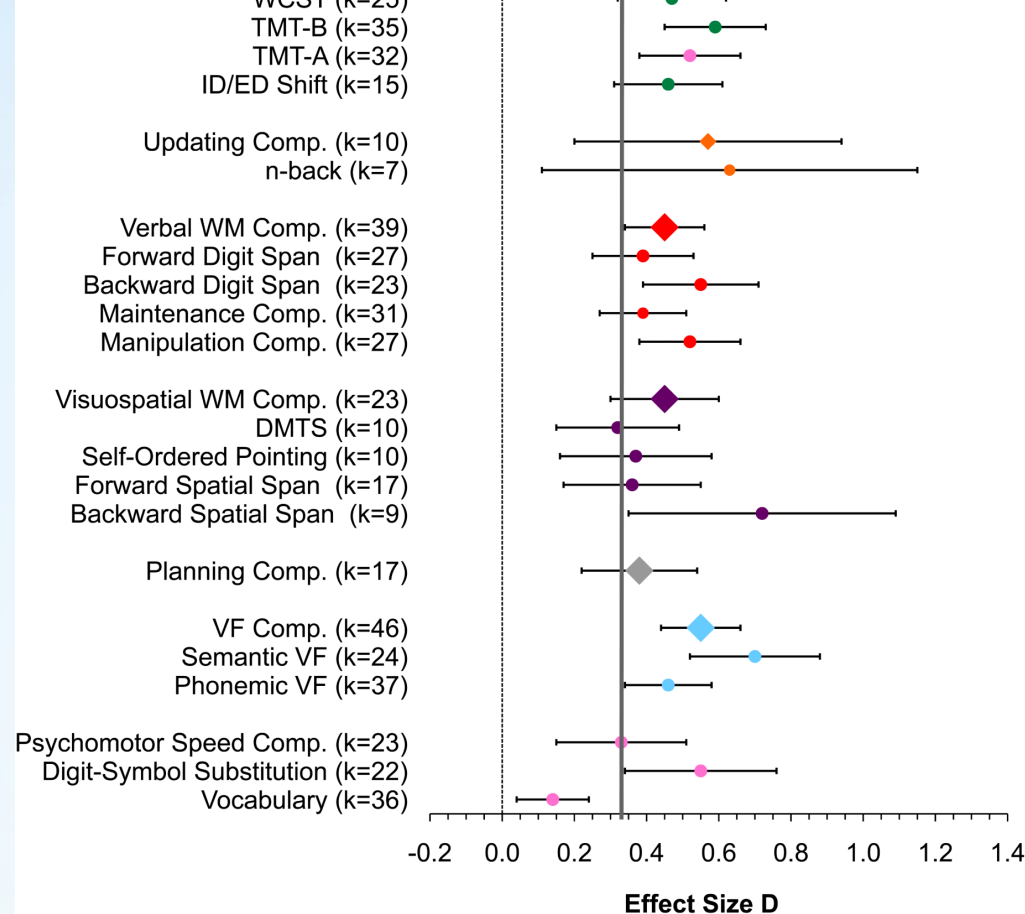


Figure 1.

Weighted mean effect sizes for all analyses. Error bars are 95% confidence intervals. Compared to healthy control participants, patients with MDD are significantly impaired on all tasks. EF composite measures are indicated with diamond symbols, and individual measures within each EF component by circle symbols in the same color. Pink circles indicate non-EF comparison measures. The solid vertical line indicates the psychomotor speed composite score effect size: measures for which the lower error bar (95% confidence interval) does not pass the grey line have significantly larger effect sizes than the psychomotor speed effect size. Comp. = composite score; WCST = Wisconsin Card Sorting Test; TMT-B = Trail Making Test part B; TMT-A = Trail Making Test part A; ID/ED =

some. Consistent with this, several systematic reviews have demonstrated cognitive deficits in patients suffering from depression (Burt *et al.* 1995; Veiel, 1997;

* Address for correspondence: P. L. Rock, D.Phil., Cambridge
Cognition, Tunbridge Court, Tunbridge Lane, Bottisham, Cambridge
CB25 9TU, UK.

(Email: philippa.rock@gmail.com)

To our knowledge, to date, only two reviewed cognitive function in patients with depression (Hasselbalch *et al.* 2011; Borsook *et al.* 2011). The review by Hasselbalch *et al.* (2011) included remitted patients (and 472 controls) and compared paired cognitive performance in nine included studies. Their review also assessed the association between cognitive function and depression.

Cambridge neuropsychological test automated battery CANTAB

Función ejecutiva

Medias de Cambridge (One Touch) (OTS / SOC; Owen et al 1990). Esta tarea se deriva de la Prueba de la Torre de Londres y evalúa **planificación visual, razonamiento e impulsividad**. Las medidas de resultado final analizadas fueron el número / porcentaje correcto o número de movimientos por encima del mínimo.

Memoria de trabajo espacial (SWM; Owen et al 1995). Esta tarea de búsqueda auto-ordenada se basa en el comportamiento de búsqueda de recompensa y evalúa la **memoria de trabajo y la estrategia usada**. Los participantes buscan fichas sin regresar al lugar previo donde estaban estas. La medida de resultado analizada es los errores en las búsquedas.

Set de cambios Intra y Extra dimensionales (IED; Rogers et al 1999). Esta prueba de **flexibilidad cognitiva**, análoga a la prueba de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST), tiene múltiples etapas que van segregando los procesos cognitivos orientados a **aprendizaje de reglas, inversión de reglas y variaciones en el foco de atención**. Las medidas de resultado analizadas son los errores totales, errores de variación extra-dimensionales (ajustados) y etapas completadas.

Localización Espacial (SSP; Kempton et al 1999.). Esta es una tarea de **memoria espacial a corto plazo** basándose en la tarea de bloques para chapa Corsi. Medida de resultado analizada es localización espacial.

Memoria

Matching Retrasado a una Muestra (DMS; Robbins et al. 1994). En esta prueba los participantes recuerdan los atributos de un estímulo abstracto y complejo y los seleccionan de entre cuatro perfiles posibles después de un retraso variable. Las medidas de resultado analizadas son porcentaje total de correctas (para todos los intentos o para intentos con retraso de 12-s).

Aprendizaje de pares asociados (PAL; Sahakian et al. 1988). En esta prueba los participantes aprenden la ubicación de un progresivamente incrementado número de estímulos abstractos. Las medidas de resultado analizadas son errores totales (ajustados) o primer ensayo correcto.

Memoria de Reconocimiento de Patrones (PRM; Owen et al. 1995). Esta es una prueba de opciones forzadas para la memoria de reconocimiento de patrones visuales abstractos. Las medidas de resultado analizadas son porcentaje total de correctas.

Memoria de Reconocimiento Espacial (SRM; Owen et al. 1995). Esta prueba de opciones forzadas bajo el paradigma de discriminación evalúa la memoria de reconocimiento espacial. Outcome measures analysed were total/percentage correct.

Atención

Procesamiento Rápido de Información Visual (RVP; Sahakian et al. 1989). Esta es una prueba de rendimiento continuo que evalúa **atención sostenida, detección de señales e impulsividad**. Los participantes monitorean una corriente de dígitos únicos para secuencias target de tres dígitos. Las medidas de resultado analizadas son la sensibilidad a los target o el número total de omisiones.

Tiempo de Reacción

Tiempo de Reacción (RTI; Sahakian et al. 1993). Esta es una prueba de **tiempo de reacción** simple con cinco opciones. Las medidas de resultado analizadas son tiempo de reacción a las cinco opciones.

previously. However, our finding of a non-significant deficit in reaction time in currently depressed patients relative to controls contrasted notably with the literature. Nevertheless, following exclusion of one anomalous result, a tendency towards a small deficit on the RTI task was recorded, and the size of this deficit (Cohen's $d=0.32$) was similar to the deficit recorded on the psychomotor speed composite (Cohen's $d=0.33$) in the Snyder (2012) meta-analysis.

Impaired cognitive functioning has been linked with poor response to antidepressant treatment (Potter *et al.* 2004; Story *et al.* 2008). However, the potential clinical relevance of cognitive deficits in depression also depends upon their impact on psychosocial functioning.

subclinical depressive symptoms (Jaeger *et al.*

Another study revealed that severity of cognitive impairment and severity of low mood associated independently with different measures of psychosocial functioning (McCall & Dunn, 2003). Furthermore, in bipolar disorder, psychosocial functioning has been shown to be predicted by both cognition and depressive symptoms (Mur *et al.* 2009; Solé *et al.*

Overall, these findings suggest that reduction of cognitive impairment and alleviation of depressive symptoms may both be involved in improving psychosocial functioning in depression. We therefore conclude that cognitive impairment in depression is clinically relevant and may be a valuable target for intervention.

Los pacientes **actualmente deprimidos** mostraron con significación deficits moderados comparados con controles sanos en los dominios cognitivos de **función ejecutiva** (-0.34 a -0.54 d de Cohen), **memoria** (-0.41 a -0.50 d de Cohen) y **atención** (-0.65 d de Cohen), y no hubo diferencias significativas en tiempo de reacción (d de Cohen -0.07).

Los pacientes **actualmente deprimidos no medicados** mostraron significativos deficits comparados con controles sanos en una tarea de función ejecutiva (**Memoria de trabajo Espacial SWM**; d de Cohen de -0.46), dos tareas de memoria (**Recuerdo de estímulos abstractos DMS**, y **recuerdo de patrones PRM**; d de Cohen entre -0.33 y -0.36) y la tarea de **atención** (RVP; d de Cohen -0.59).

Los pacientes con **depresión remitida** mostraron significativos deficits moderados comparados con controles sanos en los dominios cognitivos de **función ejecutiva** (d de Cohen de -0.53 a -0.61) y **atención** (d de Cohen de -0.52).

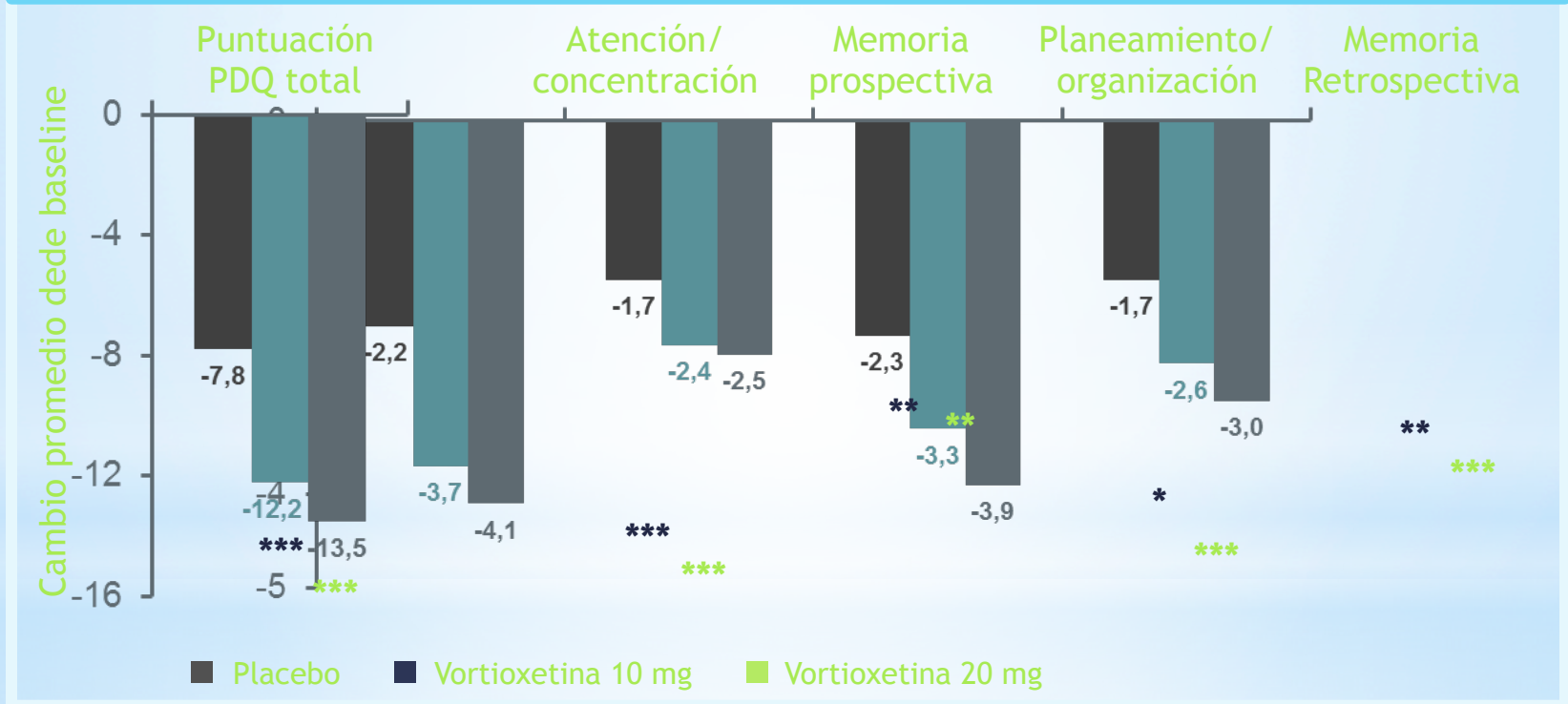
Conclusiones:

- Los síntomas cognitivos en Depresión requieren de un enfoque conceptual específico.
- Los síntomas psicopatológicos y los trastornos neuropsicológicos probablemente evolucionan en forma **disociada** en la Depresión.
- En ese mismo sentido, los trastornos cognitivos pueden persistir después de la desaparición de los síntomas psicopatológicos, aún en los períodos de eutimia.
- Conocer la evolución de los desordenes neuropsicológicos puede permitir enfocarlos y así contribuir a un mejor resultado final en ajuste y en rendimientos de largo plazo.
- Continúa siendo importante conocer el impacto cognitivo que tienen algunos agentes antidepressivos.

Vortioxetina a 10 y 20 mg fue significativamente superior al placebo en función cognitiva reportada por el paciente

FOCUS: Estudio HLu 14122 – randomizado, doble-ciego, placebo-controlado de la eficacia de vortioxetina en función cognitiva en pacientes adultos con DM

Cambio promedio desde la basal a semana 8 en puntuación total PDQ y en subescalas PDQ (FAS, ANCOVA, LOCF)



*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001 vs placebo

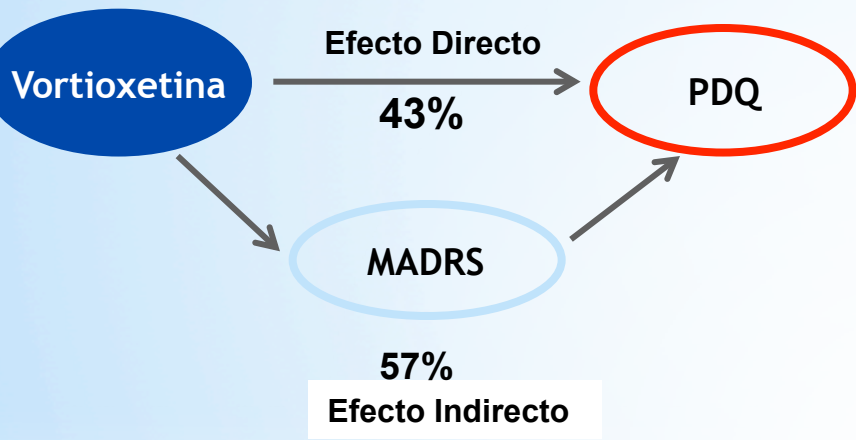
Valores de p Nominal sin ajustes por multiplicidad

ANCOVA=análisis de covarianza; FAS=full analysis set (Datos analizados por completo);

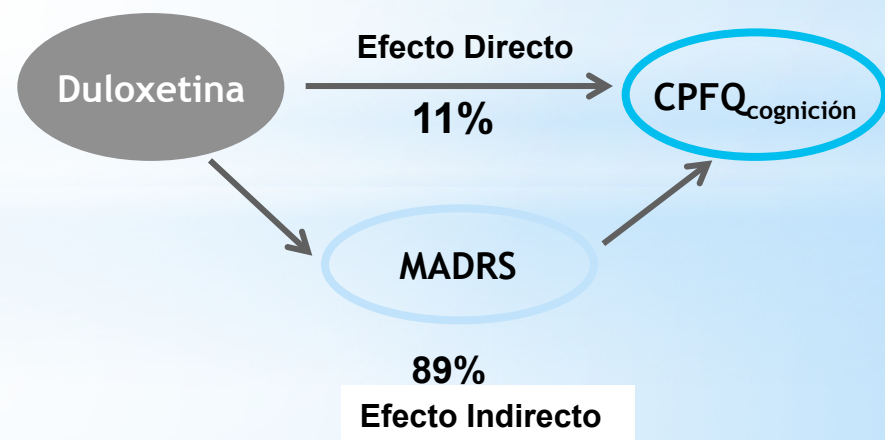
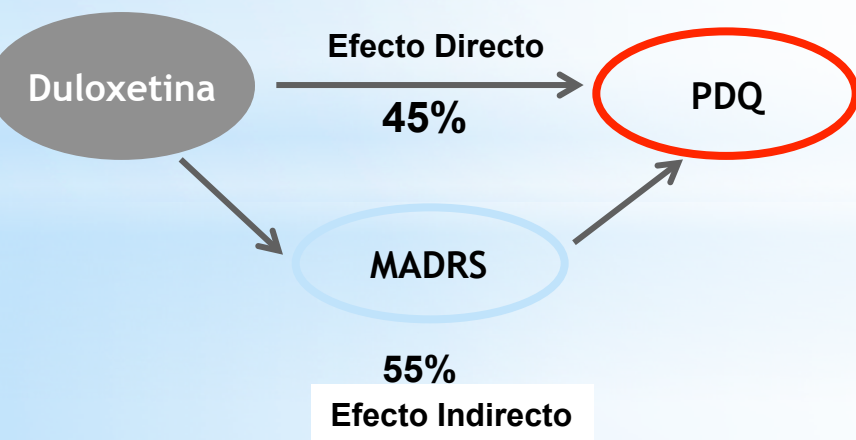
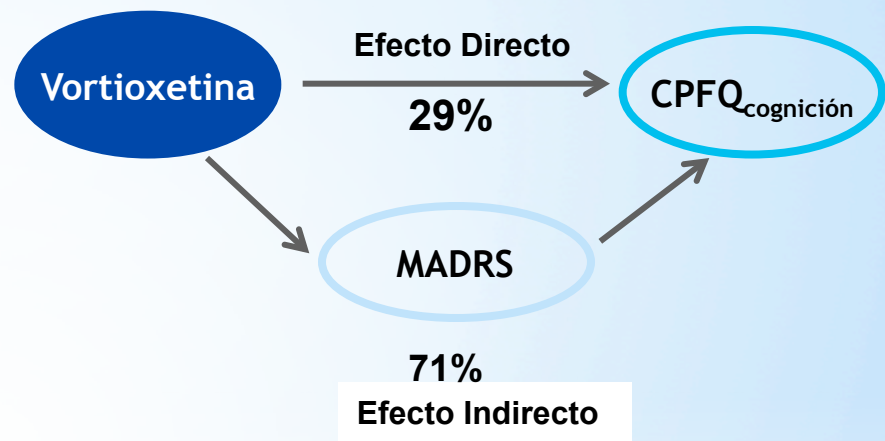
LOCF=última observación llevada adelante; PDQ=Perceived Deficits Questionnaire (Cuestionario de déficits percibidos)

El efecto sobre medidas subjetivas de función cognitiva es atribuible mayormente a un efecto general sobre los síntomas depresivos

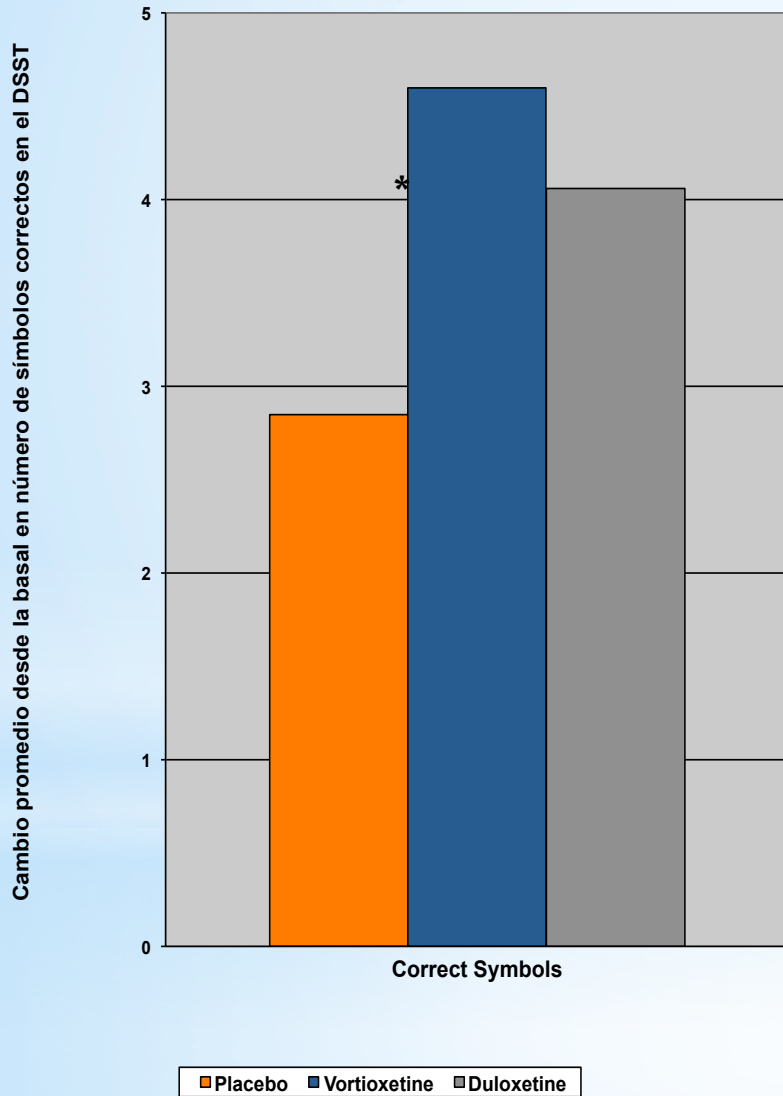
PDQ



CPFQ (Baseline CPFQ > 25)

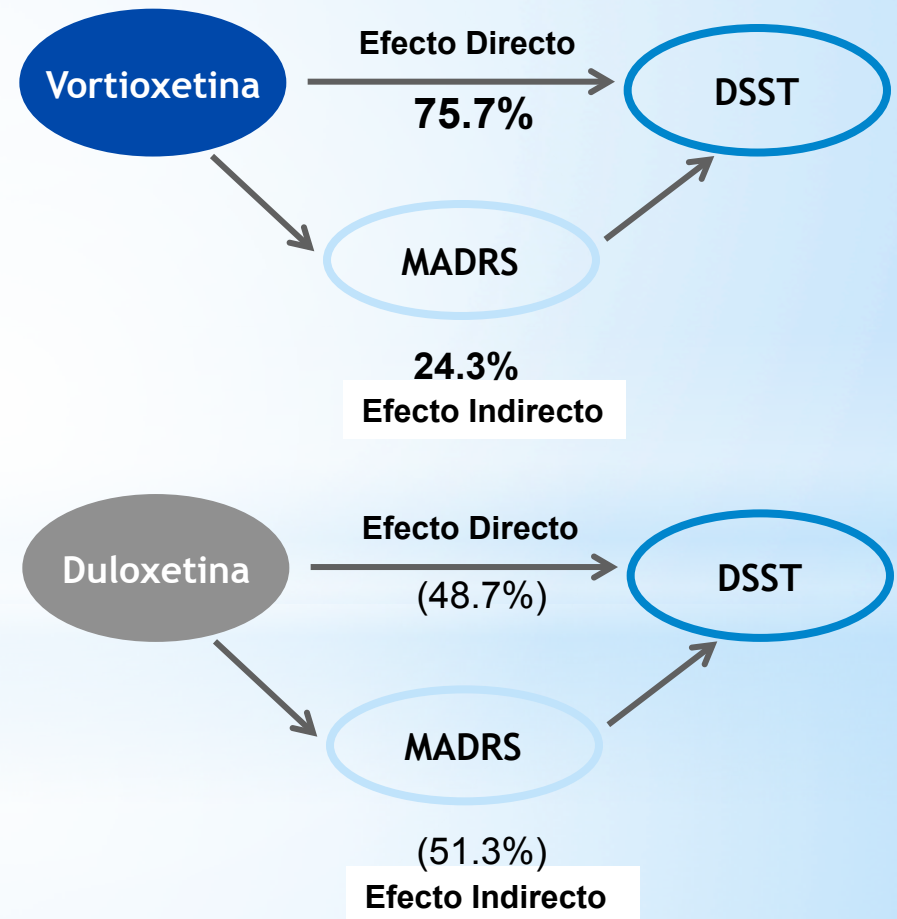


Cambio promedio desde la basal en número de símbolos correctos en DSST a la semana 8 - (FAS, LOCF)



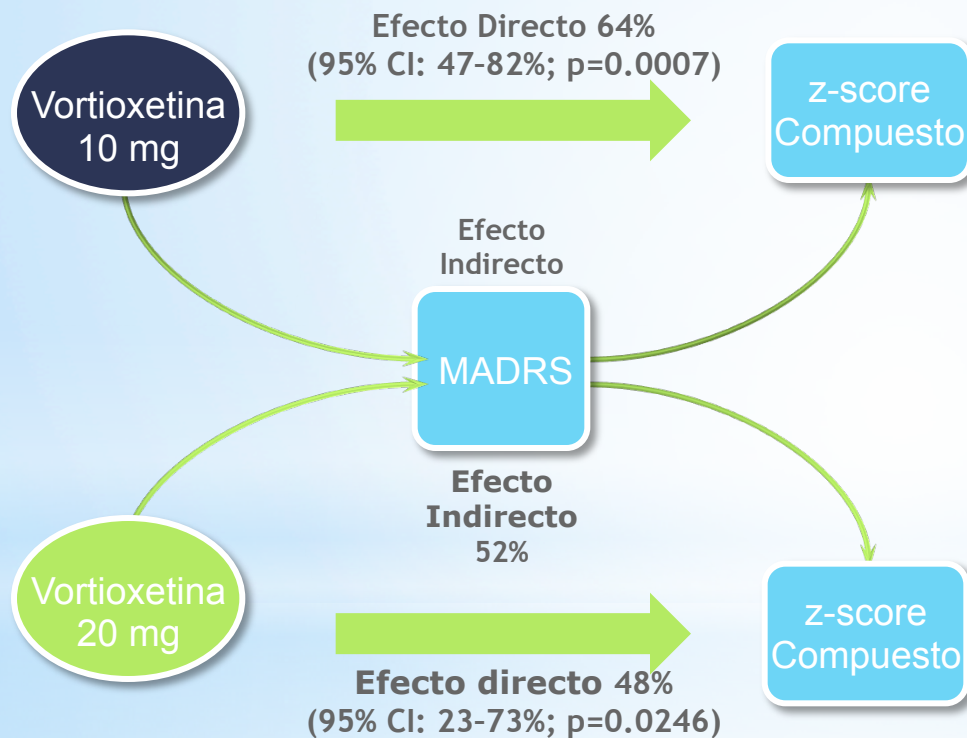
* p < 0.05 vs placebo

Qué proporción del efecto sobre los rendimientos cognitivos es atribuible a la mejoría general de los síntomas depresivos?



Vortioxetina tiene un efecto directo sobre la disfunción cognitiva en Depresión: fundamentalmente mejora la función cognitiva independientemente de sus efectos sobre la escala MADRS

FOCUS: Estudio HLu 14122 – randomizado, doble-ciego, placebo-controlado de la eficacia de vortioxetina en función cognitiva en pacientes adultos con DM



- El análisis Post-hoc mostró beneficios estadísticamente significativos en performance cognitiva para vortioxetina versus placebo en pacientes que:
 - no-respondieron (<50% reducción desde baseline en score MADRS total)
 - no-remitieron (score MADRS total >10)

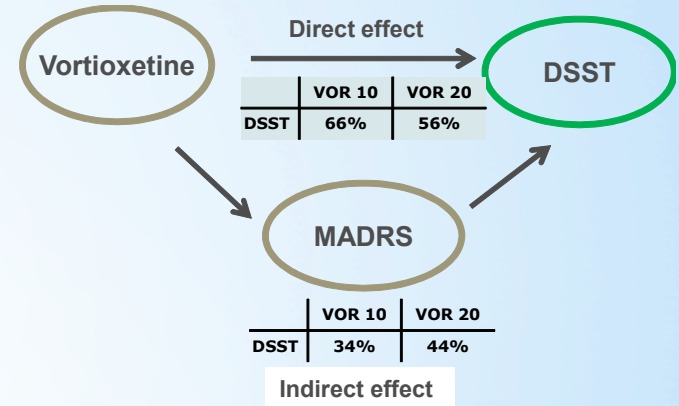
Estos resultados apoyan el hallazgo de que la mejora en función cognitiva con vortioxetina fue independiente de mejoras en score MADRS

El efecto sobre cognición no se explica tan solo por la mejoría del ánimo.

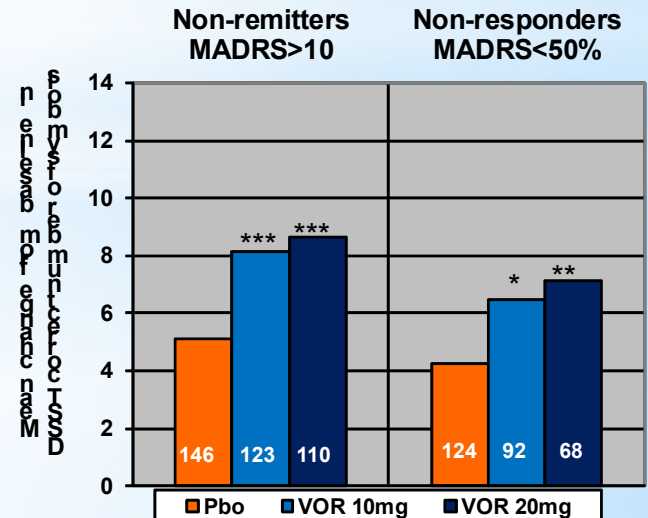
El análisis de vía muestra que hasta dos tercios del efecto sobre cognición puede considerarse como un efecto independiente no mediado por la mejoría del ánimo

Vortioxetina mejoró significativamente los rendimientos cognitivos aún después de corregir por el efecto sobre el ánimo

Vortioxetina mejora significativamente la función cognitiva incluso entre quienes no remiten o no responden



Change from Baseline to Placebo (FAS, LOCF)	VOR 10mg	VOR 20mg
Effect on DSST after correcting for effect on MADRS	2.59**	2.23**



Vortioxetina: Resúmen

Vortioxetina

Puntos resaltantes de un nuevo antidepresivo

- * **Vortioxetina** trata efectivamente los síntomas de la depresión,¹
- * **Vortioxetina** es efectiva en un amplio rango de grupos de pacientes, incluyendo aquellos severamente depresivos, pacientes depresivos con elevados niveles de ansiedad, y pacientes depresivos de edad avanzada.²⁻⁴
- * **Vortioxetina** fue bien tolerada.^{5,6}
- * En pacientes con respuesta sub óptima al tratamiento con ISRS/ISRN, el cambio a **Vortioxetina** resultó en una significativa y clínicamente relevante mejoría en la depresión,⁷
- * En un ensayo importante, randomizado, placebo-controlado, **Vortioxetina** mejoró los **síntomas cognitivos** de la depresión.¹⁰

ISRS=inhibidor selectivo de recaptación de serotonina;
ISRN=inhibidor selectivo de recaptación de serotonina-noradrenalina

1. Vortioxetine EPAR;
2. Alvarez et al. Int J Neuropsychopharmacol 2012;15:589-600;
3. Boulenger et al. Int Clin Psychopharmacol 2013;Epub preimpresión;
4. Katona et al. Int Clin Psychopharmacol 2012;27:215-223;
5. Vortioxetine Resumen de características de Producto;
6. Baldwin et al. Poster en IFMAD 2013;
7. Bang-Andersen et al. J Med Chem 2011;54(9):3206-3221;
8. Mørk et al. J Pharmacol Exp Ther 2012;340(3):666-675;
9. Häggström et al. Poster en ECNP 2013; 10. McIntyre et al. Poster en ACNP 2013

Polimorfismo del promotor del gen transportador de serotonina 5-HTTLPR :
FRECUENCIAS GENOTÍPICAS y **FRECUENCIAS ALELICAS**
 en población de Santiago y comparación con datos de la literatura

(Silva H, Iturra P, Solari A, Jerez S et al. 2004)

Población	N	FRECUENCIAS GENOTÍPICAS		FRECUENCIAS ALELICAS	
		LL	LS	SS	S
Chile	60	0.27	0.58 0.44	0.14	0.56
Española	212	0.320	0.481 0.438*	0.198	0.561
Afroamericana	102	-	- 0.304**	-	0.696
Euroamericana	208	-	- 0.404	-	0.596
Japonesa	96	-	- 0.802	-	0.167
Canadiense	84	0.262	0,50 0.488***	0.238	0.512
Húngara	31	0.290	0.419 0.5****	0.290	0.5
China	103	0.126	0.310 0.510	0.563	0.282

Conclusiones:

- **Aclaramiento del fenotipo Depresión.**
- **Ampliación del campo de mira acerca de su fisiopatología**
- **Considerar nuevas moléculas, tanto en la línea “clásica” como en nuevas líneas, para el tratamiento de pacientes bien seleccionados con Depresión.**
- **Es necesario ensayar estos tratamientos específicamente en nuestro reservorio genético.**



Gracias...