

RESEARCH ARTICLE

Mayo
2017



LAURA ORSOLINI

CARMINE TOMASETTI

ALESSANDRO VALCHERA

FELICE IASEVOLI

ELISABETTA FILOMENA

CARACTERÍSTICAS DE LA VORTIOXETINA EN LA TERAPÉUTICA DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR.

Perspectivas actuales y futuras sobre el trastorno depresivo mayor: enfoque sobre el nuevo antidepresivo multimodal Vortioxetina.

*CNS & Neurological Disorders -
Drug Targets, 2017, 16, 65-92.

INTRO

El trastorno depresivo mayor (TDM) es un trastorno heterogéneo, altamente prevalente y discapacitante, se caracteriza por la presencia de ≥ 1 episodio depresivo mayor incluyendo ánimo deprimido, pérdida de interés o placer, baja autoestima y poca concentración.

La discapacidad cognitiva y funcional, así como el deterioro de la calidad de vida se han asociado con el TDM. La vortioxetina es una piperazina, recientemente desarrollada por H. Lundbeck A / S® y actualmente co-comercializada por H. Lundbeck A / S® y Takeda® para el tratamiento del TDM. Dos observaciones recientes facilitaron el desarrollo del programa de la vortioxetina, el primer hallazgo, encontró que los β - receptores adrenorreceptores / agonista parcial 5HT1a pueden mejorar los efectos neuroquímicos de los IRSS, anticipando la desensibilización de los receptores presinápticos inducida por el aumento crónico de serotonina reduciendo así la retroalimentación negativa regulada por estos autoreceptores y la aceleración de la acción antidepresiva; el segundo hallazgo se basa en que los antagonistas del receptor 5HT3, como el ondansetrón y el tropisetron, pueden ser antidepresivos en modelos animales, probablemente a través de una acción mediada por receptores sobre N-metil-d-aspartato (NMDA) en receptores de glutamato.

Vortioxetina actúa como agonista parcial de los receptores 5HT1a, 5HT1b; presenta antagonismo para los receptores 5HT1d, 5HT3a y los receptores 5HT7. Estas propiedades farmacológicas identifican de forma única a la vortioxetina como modulador pleotrópico de serotonina con acciones específicas en los principales síntomas depresivos.

Los receptores 5HT1a están distribuidos en el cerebro, con mayor densidad en áreas límbicas, hipocampo, septum lateral, corteza, núcleos del rafe y con poca distribución en los ganglios basales y cerebelo. Tienen un papel predominante en la fisiopatología de depresión y en los mecanismos de acción de los antidepresivos.

Los receptores 5HT1b actúan como autorreceptores presinápticos en las terminales nerviosas y se unen negativamente a la adenil ciclasa a través de las proteínas G. La mayor densidad está en el globus pallidus y la sustancia nigra, hay niveles más bajos en los núcleos del rafe, el estriatum ventromedial, amígdala, hipocampo, septum e hipotálamo; y densidades muy bajas en el tálamo, cerebelo y corteza.

PALABRAS CLAVE

- Vortioxetina
- TDM
- Receptores
- Síntomas depresivos

Los receptores 5HT1d vinculados con la acción antidepresiva de la vortioxetina, están distribuidos en los ganglios basales, hipocampo y corteza. Parecen actuar como receptores presinápticos, mediante el control de la secreción de sustancias serotoninérgicas y en las terminales nerviosas no serotoninérgicas.

La propiedad antidepresiva más innovadora mostrada por la vortioxetina es su capacidad de modular los receptores 5HT3, que están distribuidos en el tronco encefálico, núcleo del tracto solitario, área postrema, núcleo espinal del trigémino y núcleo motor dorsal del nervio vago, hipocampo, cuerpo estriado, caudado-putamen, núcleo accumbens, sustancia nigra, tálamo, tracto olfatorio y corteza frontal, con poca expresión en el cerebelo. La modulación de 5HT3 por la vortioxetina puede ser facilitada por la compleja regulación de múltiples neurotransmisores ejercida en estos receptores, aumentando así la eficacia del efecto antidepresivo.

Los receptores 5HT7 están acoplados positivamente a adenil ciclasa mediante el aumento de la formación de cAMP. Se expresan en el núcleo supraquiasmático del hipotálamo, el tálamo, el hipocampo y la corteza. Han sido implicados en procesos cognitivos y en la fisiopatología de los trastornos del aprendizaje y la memoria.

La vortioxetina posee un perfil farmacocinético favorable con una biodisponibilidad del 75% y unión a proteínas del 98%, muestra una fase de absorción extendida con una larga vida media de eliminación: 57 a 66 horas, sufre una metabolización extensa, principalmente vía oxidación y posterior conjugación con ácido glucurónico, un tercio del fármaco se excreta en las heces mientras que dos tercios en orina.

La dosis inicial recomendada es generalmente de 10 mg (5 mg en mayores de 65 años), administrados por vía oral una vez al día. La dosificación puede aumentarse gradualmente hasta un máximo de 20 mg diarios.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizaron búsquedas utilizando las siguientes bases de datos: PubMed / Medline, Wiley Online Library, Worldcat.org, ScienceDirect, SpringerLink y la base de datos de ensayos clínicos desde el inicio hasta mayo 2016. Además, también se rastrearon citas de artículos incluidos en Google Scholar con el fin de intentar Identificar datos aun no publicados.

RESULTADOS

El efecto antidepresivo clínico relevante de la vortioxetina radica en su acción multimodal ejercida sobre la neurotransmisión de la serotonina, lo que a su vez provoca cambios en otros sistemas de neurotransmisores (glutamato, GABA, norepinefrina, acetilcolina y dopamina), resultando en una modulación afectiva mejorada, con efecto ansiolítico y reducción de la ansiedad somática/depresión.

Comparado con los IRSS, se ha demostrado que la vortioxetina no sólo mejora la neurotransmisión de la serotonina mediante el bloqueo del transporte, sino que también puede favorecer su liberación al actuar sobre los receptores 5HT1a, 5HT1b, 5HT1d y 5HT7, implicados directamente en el control indirecto del sistema serotoninérgico. El control gabaérgico cortical por la serotonina se ejerce principalmente a través de 5HT3, aunque un gran número de otros receptores puede controlar neuronas e interneuronas en la corteza, tanto con estimulantes (por ejemplo, 5HT2a, 5HT7) o inhibidores (5HT1a). La acción multimodal de la vortioxetina sobre la neurotransmisión de la serotonina permite inducir un complejo cortejo de modificaciones cerebrales, además de las acciones comunes compartidas con los IRSS, sugiriendo una mejora adicional en el tratamiento del TDM. Se demostró que puede actuar directamente sobre las neuronas del hipocampo lo que tiene un vínculo estrecho con las deficiencias cognitivas de la depresión. Además promueve los ciclos normales del sueño-vigilia, por lo tanto tiende a garantizar un sueño continuo.

VORTIOXETINA

MODULADOR PLEOTRÓPICO DE SEROTONINA

DOSIS INICIAL

10
mg/día

- EFICAZ PARA EL TRATAMIENTO DE LA ANSIEDAD.
- ES SEGURA EN ADULTOS MAYORES.

DISCUSIÓN

Se han publicado una gran cantidad de estudios sobre vortioxetina y su uso en el tratamiento del TDM. Se ha demostrado mejoría de la sintomatología depresiva en dosis de 10 y 20 mg diarios. Es superior a la agomelatina en el tratamiento del TDM en pacientes que no han respondido a la terapéutica con ISRS o IRSN. Algunos estudios demostraron que era eficaz para prevenir la recaída del TDM, manteniendo los beneficios a corto plazo, así como su tolerabilidad en el tratamiento de mantenimiento. Además, algunos estudios de seguridad a largo plazo confirman la eficacia de la vortioxetina.

En general, hay mejoría significativa y objetiva en el rendimiento en pacientes con TDM recurrente, particularmente entre aquellos con disfunción cognitiva. Se observaron mejoras en la mayoría de las medidas de la función ejecutiva, atención, velocidad de procesamiento, aprendizaje y memoria. Los estudios sugieren la eficacia de vortioxetina para el tratamiento del Trastorno de Ansiedad Generalizada y la ansiedad asociada con el TDM.

La vortioxetina es generalmente bien tolerada, con una baja incidencia de efectos adversos de intensidad leve a moderada que no ocasionaron interrupción del tratamiento, la mayoría de los sujetos tratados evolucionaron adecuadamente de la disfunción sexual existente. En ancianos la vortioxetina es bien tolerada a dosis bajas.

CONCLUSIÓN

La vortioxetina fue diseñada para combinar la inhibición de la recaptación de 5HT con la modulación de los receptores, asociado a un efecto antidepresivo.

Es segura y eficaz para el tratamiento del TDM, su eficacia antidepresiva parece estar acompañada con sus actividades pro-cognitivas, las pruebas preliminares sugieren eficacia y tolerabilidad para el tratamiento de la sintomatología de la ansiedad asociada con TDM. Es importante la seguridad que ha demostrado en los pacientes mayores.



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

