



# Revista de Psiquiatría y Salud Mental

[www.elsevier.es/saludmental](http://www.elsevier.es/saludmental)



## REVISIÓN

# Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor



Estela Salagre, Iria Grande, Brisa Solé, Jose Sanchez-Moreno y Eduard Vieta\*

Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic, Instituto de Neurociencias, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Cataluña, España

Recibido el 22 de diciembre de 2016; aceptado el 14 de junio de 2017

Disponible en Internet el 8 de agosto de 2017

### PALABRAS CLAVE

Vortioxetina;  
Trastorno depresivo mayor;  
Antidepresivo;  
Cognición;  
Receptores de serotonina

**Resumen** El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad psiquiátrica grave cuyo tratamiento sigue siendo un reto en la actualidad. Vortioxetina es un nuevo fármaco antidepresivo con acción multimodal, lo que le confiere un perfil único. Su efectividad antidepresiva ha sido demostrada en varios estudios a corto y largo plazo, con 7 estudios aleatorizados positivos, 4 negativos y uno nulo. Además, su capacidad para modular varios neurotransmisores (serotonina, dopamina, noradrenalina, histamina, glutamato y GABA) le permite actuar sobre dominios como la cognición. Su perfil de efectos adversos es también distinto al de otros antidepresivos convencionales, dado que se relaciona con una baja incidencia de disfunción sexual, aumento de peso o alteraciones cardiovasculares. En esta revisión sistemática se describirán las características farmacológicas de vortioxetina y se detallará la evidencia disponible respecto a su eficacia clínica, su tolerabilidad y su prometedor efecto sobre los síntomas cognitivos.

© 2017 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

Vortioxetine;  
Major depressive disorder;  
Antidepressant;  
Cognition;  
Serotonin receptors

### Vortioxetine: A new alternative for the treatment of major depressive disorder

**Abstract** Major Depressive Disorder (MDD) is a serious psychiatric condition. Its treatment remains a challenge nowadays. Vortioxetine is a novel antidepressant with a unique profile, as it acts as a multimodal serotonergic agent. Its efficacy in MDD has been established in many short- and long-term studies, with 7 positive, 4 negative and 1 failed randomized controlled trials. Moreover, its ability to modulate a wide range of neurotransmitters (serotonin, dopamine, norepinephrine, histamine, glutamate or GABA) confers vortioxetine pro-cognitive effects. Side effects are also different from conventional antidepressants, according to its low incidence of sexual dysfunction, weight gain or cardiovascular alterations. The aim of this systematic review is to describe the pharmacology, clinical efficacy and safety profile of vortioxetine, as well as its potential effectiveness in improving cognitive symptoms.

© 2017 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [evieta@clinic.ub.es](mailto:evieta@clinic.ub.es) (E. Vieta).

## Introducción

La falta de respuesta a los tratamientos antidepresivos disponibles sigue siendo uno de los grandes retos en psiquiatría. Hasta 1/3 de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) no alcanza una respuesta completa e, incluso en pacientes en remisión, es frecuente observar síntomas cognitivos residuales<sup>1-4</sup>.

Con esta necesidad en mente, y gracias al avance en el conocimiento sobre los circuitos neuronales implicados en el TDM<sup>5</sup>, están surgiendo moléculas con un mecanismo de acción que va más allá de la acción serotoninérgica<sup>6</sup>. El sistema monoaminérgico, que incluye las vías serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas, se encuentra ampliamente extendido en el cerebro y se sabe que este sistema y sus múltiples interconexiones juegan un papel importante en los trastornos del estado de ánimo. Este concepto más integrador ha motivado la búsqueda de fármacos que modulen neurotransmisores involucrados en la regulación del sistema monoaminérgico, como el glutamato o el ácido  $\gamma$ -aminobutírico (GABA)<sup>7</sup>. Así, recientemente se ha incorporado al mercado el antidepresivo vortioxetina, el cual se caracteriza precisamente por poseer un mecanismo de acción multimodal. En esta revisión sistemática se describirá el perfil farmacológico de vortioxetina, se detallará la información disponible respecto a su eficacia clínica y seguridad, y se ahondará en la evidencia existente centrada en su prometedor efecto sobre los síntomas cognitivos.

## Métodos

Con el objetivo de identificar estudios centrados en el antidepresivo vortioxetina se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura. La búsqueda se realizó en noviembre de 2016 en las bases de datos Pubmed y ClinicalTrials.gov. Los términos de búsqueda utilizados fueron «vortioxetine AND (“depression” or “depressive” or “action” or “effects” or “cognition”))» para la base de datos Pubmed y «vortioxetine AND depression» para ClinicalTrials.gov. Se incluyeron artículos preclínicos y que evaluaran el efecto de vortioxetina en adultos con TDM, publicados en lengua inglesa, sin límite de fecha. La búsqueda se completó revisando manualmente las referencias de los artículos primeramente seleccionados y de artículos de revisión sobre el tema, con lo que finalmente se identificaron 221 artículos de los cuales se han incluido 51. El proceso de selección se describe en detalle en la [figura 1](#).

## Perfil farmacológico

### Farmacocinética

Vortioxetina se absorbe lentamente y presenta una biodisponibilidad absoluta del 75% tras la administración oral. Los alimentos no influyen en su farmacocinética. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 7-11 h y su vida media es de 57 h<sup>8</sup>. Presenta una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas (96%)<sup>9</sup> y se distribuye ampliamente en tejidos periféricos (volumen de distribución: 2.600 l)<sup>10</sup>. Vortioxetina se metaboliza a nivel hepático a través de

múltiples isoenzimas del citocromo P-450 (CYP450), como el CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8 y el CYP2B6, con una cinética lineal<sup>9,11</sup>. Su principal metabolito es farmacológicamente inactivo y se excreta mayoritariamente a nivel renal<sup>8</sup>. Las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan aproximadamente a las 2 semanas y no se requiere ajuste de dosis según edad, género, alteraciones renales o en caso de disfunción hepática leve-moderada<sup>12</sup>.

### Farmacodinamia

Vortioxetina actúa como inhibidor de los transportadores de serotonina (SERT) ( $K_i = 1,6$  nM) y regula múltiples subtipos de receptores de serotonina (5HT): ejerce una acción agonista de los receptores 5HT1A ( $K_i = 15$  nM), agonista parcial de los receptores 5HT1B ( $K_i = 33$  nM) y antagonista de los receptores 5HT1D ( $K_i = 54$  nM), 5HT3 ( $K_i = 3,7$  nM) y 5HT7 ( $K_i = 19$  nM)<sup>13-17</sup>. Tal y como reflejan las constantes de afinidad, vortioxetina presenta una elevada afinidad por los SERT<sup>18</sup> y por los receptores 5HT3, por lo que hay que tener en cuenta que estos receptores se inhibirán con dosis bajas de vortioxetina pero se requerirán dosis altas para ocupar todos los receptores<sup>9</sup>.

### Mecanismo de acción

Vortioxetina presenta un mecanismo de acción único y complejo. Al igual que los ISRS convencionales, es capaz de aumentar los niveles de serotonina a través de la inhibición de los SERT. No obstante, su acción sobre los diversos subtipos de receptores de 5HT le otorga unas propiedades características y hace que sea considerado un antidepresivo multimodal. En la [figura 2](#) se resume el mecanismo de acción de vortioxetina y sus efectos sobre diversos neurotransmisores.

Las neuronas 5HT abundan en el cerebro, especialmente en el córtex prefrontal y el hipocampo —áreas cerebrales involucradas tanto en los síntomas afectivos como en los síntomas cognitivos del TDM<sup>22</sup>— e interactúan con un gran número de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas<sup>19</sup>. Se ha propuesto que vortioxetina inhibiría la liberación de GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del organismo, a través de la estimulación de los receptores 5HT1A y esto provocaría de manera secundaria la liberación de dopamina (DA), noradrenalina (NA), histamina (HA) y acetilcolina (ACh) en el córtex prefrontal<sup>20</sup>. El bloqueo de los heterorreceptores 5HT1B se considera otro mecanismo a través del cual vortioxetina aumentaría la liberación de DA, NA, ACh e HA<sup>20</sup>. Estudios preclínicos apoyan estas hipótesis, ya que se ha observado que vortioxetina aumenta los niveles de ACh, HA, DA y NA en hipocampo y córtex prefrontal medial medidos por microdiálisis<sup>23-25</sup>.

Asimismo, el bloqueo del receptor 5HT3, que se expresa selectivamente en las interneuronas GABAérgicas<sup>26</sup>, interrumpe la inhibición GABAérgica y aumenta la liberación de glutamato y secundariamente de 5HT<sup>19,26</sup>, NA y ACh<sup>21</sup>. Por otro lado, vortioxetina bloquea sistemas autorreguladores (5HT1B, 5HT1D, 5HT7)<sup>17</sup>, lo que permite frenar el *feedback* negativo que sí padecen fármacos como los ISRS y que limita su acción<sup>9</sup>.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8816289>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8816289>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)