

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR Y CALIDAD DE VIDA

PARTE 3

DR. PEREZ RIVERA, RICARDO

- Médico-Psiquiatra
- Sexólogo Clínico
- Director Médico del Bio-Behavioral Institute, Bs As.
- Presidente del Capítulo trastornos de ansiedad y espectro obsesivo-compulsivo de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA)
- Miembro del "International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders" (ICOCDS).
- Miembro de la comisión directiva de la Asociación Argentina de Trastornos por Ansiedad (AATA)

- Miembro de la comisión directiva de la Sociedad Argentina de Sexualidad Humana (SASH)
- Docente de la Maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad de Favarolo
- Revisor Internacional del Journal of Psychiatric Research
- Magister en Psiconeurofarmacología, Universidad Favarolo
- Docente de la maestría en Psiconeurofarmacología, Universidad Favarolo

- Docente del post-grado en trastornos de ansiedad de la Asociación Argentina de Trastornos por Ansiedad (AATA)
- Docente del post grado en sexualidad humana de la Sociedad Argentina de Sexualidad Humana (SASH)
- Docente de la carrera de especialista en psiquiatría de la Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA)
- Co-Autor de los libros "Obsesiones Corporales" (Editorial Polemos, Bs As, 2003) y "El trastorno Obsesivo-Compulsivo y su Espectro" (Editorial

Polemos, Buenos Aires, 2006), "Trastornos del estado del ánimo y de Ansiedad" (Editorial Iberoamericana de Información Científica, 2016).

- Autor junto a la Dra Tania Borda del libro "Trastorno Dismórfico Corporal" (Editorial Académica Española, 2012) y "Trastorno Obsesivo-Compulsivo" (Editorial Akadia, 2017).

• Autor junto con Federico Rinaldi del libro "Enriquecimiento sexual para parejas". Editorial Akadia, 2019

- Director del curso online "Amor y Sexualidad" (Sociedad Argentina de Sexualidad Humana)

TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR Y CALIDAD DE VIDA

CONTENIDO

- **Tratamiento farmacológico de las disfunciones sexuales**
- **Nuevos antidepresivos: comparación en mecanismo de acción, dosis recomendada, efectos adversos**
- **Alternativas de rotar antidepresivo que genera EAS a vortioxetina. Qué dice la evidencia**
- **Características particulares de la Vortioxetina**
- **Conclusiones**

Tratamiento farmacológico de las disfunciones sexuales

Los fármacos son una herramienta más en el tratamiento de las disfunciones sexuales y deben indicarse cuando el paciente presenta una disfunción sexual con base orgánica, luego de que se han implementado todas las medidas psicoterapéuticas y conductuales para mejorar dicha dificultad. Además, siempre se deben recomendar los hábitos de vida saludables, incluyendo la reducción del estrés y de la fatiga, el aumento de tiempo de calidad con la pareja, la novedad en el repertorio sexual y la mejora de la imagen corporal.

Es muy importante realizar un diagnóstico integral de la dificultad sexual expuesta por el paciente. No hay que olvidar que lo vincular es muy determinante y necesita intervención en la pareja. Pretender resolver

un problema sexual en una pareja medicando a un miembro o a ambos es inefectivo y, en general, termina potenciando su problema vincular. La derivación a un terapeuta sexual es una intervención altamente eficaz para las disfunciones sexuales.

A continuación, describiré el tratamiento farmacológico de algunas disfunciones sexuales frecuentes en hombres y en mujeres.

Tratamiento farmacológico de la disfunción eréctil

La disfunción eréctil (DE) se define como la incapacidad persistente o recurrente para conseguir o mantener la suficiente rigidez del pene para que permita una relación sexual satisfactoria (Valdés, 2008). La disfunción sexual masculina tiene consecuencias significativas sobre la calidad de vida, la relación de pareja, la satisfacción sexual de la pareja, el estado anímico y autoestima de la persona y de la pareja (Hatzimouratidis, 2016). Un EAS producido por la inmensa mayoría de los antidepresivos (ISRS, tricíclicos, ISRSN, etc.) es la disfunción eréctil en una proporción no bien determinada, dado que no se busca habitualmente. Muchas veces los pacientes se automedican con inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (IFD5), o bien son medicados por sus médicos clínicos, sin tener en cuenta que esta afección puede deberse a un EAS del antidepresivo. En general, cuando el paciente supera los 45 años, tienden a responsabilizar a la edad o a la misma depresión.

Actualmente se plantea que la DE puede afectar hasta a un 52 % de los hombres entre los 40 y los 70 años (17,2 %: DE mínima; 25,2 %: DE moderada y 9,6 %: DE grave) (Raheem, 2009).

El tratamiento farmacológico comenzó con la indicación de papaverina a principios de 1980. Luego, el alprostadil, administrado de manera inyectable intracavernosa, se comenzó a utilizar desde mediados de 1990.

Finalmente, en 1998, la aprobación del sildenafil como medicación de toma oral para el tratamiento de la DE implicó una revolución. Luego del sildenafil (1998), se introdujeron en el mercado otros inhibidores: primero,

la fosfodiesterasa del tipo 5 (IFDE5). Lo siguieron el vardenafil y el tadalafilo (2003). Los tres fármacos se comercializan en la Argentina. En otros países están aprobados el avanafil (2013), el udenafil (disponible en algunos países), el mirodenafil (en Korea) y el lodenafil (en Brasil).

La expresión de la FDE5 depende de la concentración de testosterona que tenga la persona; de esta manera, los pacientes con bajos niveles de testosterona en sangre podrían no responder adecuadamente a los IFDE5. El hipogonadismo (*testosterona total* ≤ 300 ng/dl) en los hombres suele ser pasado por alto y, sin embargo, lo padece hasta el 38% de los varones mayores de 45 años (Riley, 2009). El tratamiento del hipogonadismo con reemplazo hormonal (con gel de testosterona, parches o inyecciones de depósito) es efectivo, y podría revertir la falta de eficacia terapéutica de los IFDE5 en los casos de DE con hipogonadismo concomitante (Shabsigh, 2004). Los IPDE5 no están asociados a efectos deletéreos a nivel testicular u hormonal en la espermatogénesis.

Los efectos secundarios de los IFDE5 en general son leves y limitados en el tiempo y, con el uso repetido, aumenta la tolerancia (Riley, 2009). Los efectos secundarios más frecuentes son cefalea, enrojecimiento facial, congestión nasal, dispepsia, síndrome gripal, diarrea y mialgia (Hatzimouratidis, 2016).

La administración concomitante de IFDE5 (*sildenafil, tadalafilo, vardenafil*) esta contraindicada en pacientes con nitratos o con los dadores de óxido nítrico (como el nitrito de amilo) en cualquiera de sus formas, está contraindicada en pacientes que han perdido la visión en un ojo por haber sufrido un episodio de neuropatía óptica isquémica anterior no arterítica (NOAI-NA); en hombres para los que no es recomendable la actividad sexual; en el caso de insuficiencia hepática grave, insuficiencia renal terminal que requiera diálisis, hipotensión (*presión arterial* $<90/50$ mmHg), historia reciente de accidente isquémico cerebral o infarto de miocardio (en los últimos 6 meses), angina de pecho inestable y enfermedades hereditarias degenerativas de la retina conocidas, tales como retinitis pigmentosa (Hatzimouratidis, 2016).

El sildenafil, en dosis de 50 mg para iniciar un tratamiento, se absorbe rápidamente. La máxima absorción se alcanza en un lapso de 30 a 120 minutos (60 minutos es la media) en ayunas; con estómago vacío, la eficacia clínica se ha empezado a observar entre los 14 y 20 minutos (Riley, 2009). Cuando el sildenafil se toma con una comida alta en grasas, la reducción en la absorción es del 29%. La dosis recomendada de vardenafil es de 10 mg, tomados a demanda (aproximadamente de 25 a 60 minutos antes de la actividad sexual). La vida media del vardenafil es de 4 a 5 horas, lo que es similar en los hombres de 18 a 45 años. Su acción se puede sentir hasta 10 horas luego de haber sido ingerido (Hatzimouratidis, 2016). El vardenafil

puede tomarse con alimentos o sin estos. El inicio de su acción farmacológica puede retrasarse si se toma con una comida con un alto contenido en grasas.

En relación con el tadalafilo, se recomiendan 20 mg tomados antes de la actividad sexual, independientemente de las comidas o del contenido de grasa de esta (Conaglen, 2008). Puede tomarse desde 30 minutos (y hasta 12 horas) antes de la actividad sexual, con lo que se obtienen concentraciones plasmáticas máximas de tadalafilo alrededor de las 2 horas luego de su ingesta. La eficacia del tadalafilo puede durar hasta 36 horas después de la administración. El tadalafilo de 5 mg está aprobado para el uso diario en hombres con DE o bien con síntomas del tracto urinario inferior producidos por hiperplasia prostática benigna (Hatzimouratidis, 2016).

Tratamiento farmacológico de la eyaculación precoz

En el caso de esta disfunción sexual, se da la paradoja de buscar precisamente el EAS producido por los anti-depresivos, de modo tal que los fármacos utilizados son clomipramina 25-50 mg, sertralina 25-50 mg, paroxetina 10-20 mg entre dos y cuatro horas antes del acto sexual. En algunos casos son indicados de toma diaria.

Hay un fármaco aprobado para el tratamiento específico de la eyaculación precoz: la dapoxetina 30 mg, entre dos y tres horas antes del acto sexual. El mecanismo de acción de la dapoxetina es la inhibición de la recaptación de la serotonina y el ser antagonista del receptor 5HT1A; justamente lo contrario de la vortioxetina, el único antidepresivo agonista del receptor 5HT1A, además de que inhibe la recaptación selectiva de serotonina, entre otras características del mecanismo de acción compleja y particular de la molécula.

Tratamiento farmacológico del deseo sexual hipoactivo en la mujer

El deseo sexual hipoactivo (DSH) afecta a mujeres de todas las edades, con una prevalencia entre el 5,4% y el 13,6%. Es mayor en el grupo de mujeres de entre 40 y 60 años, quienes padecieron una menopausia quirúrgica, en comparación con las que están en la menopausia por causas naturales (Gelman, 2017). El 67,5% de las mujeres que padecen DSH sufren de distrés o malestar anímico a consecuencia de ello (Rosen, 2012). La mayoría está casada o vive con su pareja sexual. Por esto es muy importante, al medicar a una mujer con TDM, considerar los efectos adversos sexuales que pudiese producir el antidepresivo. Es deseable minimizar el riesgo de generar disminución del deseo sexual por el fármaco elegido.

Flibanserina: Fue aprobada por la FDA en agosto del 2015 para el tratamiento del DSH en mujeres premenopáusicas, luego de haber sido rechazada en dos ocasiones por falta de efectividad y de garantía de seguridad. En un principio la flibanserina fue investigada como antidepresivo, por su efecto agonista sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT1A y por su efecto antagonista de los receptores 5-HT2A. Las participantes femeninas de los estudios como antidepresivo manifestaron aumento y mejoría del deseo sexual y de la excitación sexual, lo que determinó el cambio en el área de investigación (Deeks, 2015).

Otra vez vemos cómo el agonismo del receptor 5HT1A está asociado a una mejoría en el deseo y función sexual de las personas; su antagonismo genera exactamente el efecto contrario.

Los efectos adversos más frecuentes de la flibanserina son mareo, somnolencia, náuseas, fatiga, insomnio y sequedad bucal. Los efectos adversos más severos fueron hipotensión, síncope y somnolencia, particularmente cuando fue ingerida junto a alcohol o a inhibidores de la enzima CYP3A4.

Se sugiere evitar el uso concomitante de antimicóticos (*inhibidores de la enzima CYP3A4*), y suspender la flibanserina 2 días antes de tomarlos, para retomar su uso luego de 2 semanas de suspender el antimicótico. Las mujeres que desean realizar un tratamiento con flibanserina deben abstenerse de tomar alcohol. Esta restricción, más el costo de la medicación (*extremadamente alto*), la espera hasta 28 semanas de toma diaria nocturna para ver resultados y el perfil de efectos adversos dieron como resultado un fracaso en el primer mes de su salida comercial.

Bupropion: Es un inhibidor de la recaptación de dopamina y noradrenalina, utilizado habitualmente para el tratamiento de la depresión y de la cesación tabáquica. Los datos de ensayos controlados sugieren que el bupropion 150 mg/d podría ser un tratamiento eficaz para las disfunciones sexuales en mujeres con depresión asociada o sin esta, con un efecto beneficioso en los problemas de deseo sexual hipoactivo y en el trastorno del orgasmo (Gelman, 2017). Puede ser útil en la reversión de los efectos adversos sexuales producido por los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (*ISRS*) (Goldstein, 2017). En la práctica clínica, el bupropion no ha demostrado ser tan eficaz como sugieren los estudios al indicárselo a mujeres con deseo sexual hipoactivo, y mucho menos para revertir el EAS producido por los ISRS. Los principales efectos adversos son cefalea, insomnio, sequedad bucal, náuseas, dolor muscular, disminución del apetito y constipación (Safarinejad, 2010).

Bremelanotida: Funciona activando los receptores de melanocortina MC1R y MC4R.

La FDA ha aprobado hace apenas unos pocos meses, en junio del 2019, la bremelanotida, para tratar a mujeres premenopáusicas con trastorno del deseo sexual hipoactivo generalizado y adquirido. En ensayos de 1200 mujeres, aquellas que usaron bremelanotida, inyectada debajo de la piel del abdomen o del muslo al menos 45 minutos antes de la actividad sexual, tuvieron mejores puntuaciones de deseo sexual, en comparación con las pacientes con placebo (25% frente a 17%). La FDA señala que los pacientes no deben usar más de una dosis al día u ocho dosis al mes. Deben interrumpir el tratamiento a las 8 semanas si no notan ninguna mejora en el deseo sexual y en la angustia.

Aproximadamente el 40% de los pacientes en los estudios experimentaron náuseas, a menudo después de la primera inyección. Alrededor del 1% experimentó oscurecimiento de las encías y la piel (*la bremelanotida activa los receptores de melanocortina, que se expresan ampliamente en el cerebro*).

El medicamento también se asocia con un aumento de la presión arterial, que generalmente se resuelve dentro de las 12 horas, por lo que no debe usarse en pacientes con hipertensión no controlada o con enfermedad cardiovascular, o en pacientes con riesgo de ACV. También está contraindicado en pacientes que toman naltrexona oral para el trastorno por uso de opioides o de alcohol.

Como podemos ver, esta novedosa molécula tampoco va a resolver el problema del deseo sexual hipoactivo a la mayoría de las mujeres que lo padezcan. Por esto tenemos que tener presente el principio de no dañar por querer curar; me refiero a pensar en los EAS producidos por los antidepresivos.

La disminución del deseo sexual, junto con el tiempo de latencia para llegar al orgasmo, o directamente anorgasmia, son de los efectos adversos más frecuentes producidos por los ISRS, la venlafaxina y la clomipramina, entre otros antidepresivos.

De este modo, la vortioxetina, por su mecanismo de acción, efectividad y por el perfil de efectos adversos, se posiciona como molécula de primera elección en aquellas personas que consideren su vida sexual como importante o necesaria para mantener una buena calidad de vida.

Nuevos antidepresivos: comparación entre mecanismos de acción, dosis recomendada y efectos adversos

En el artículo escrito por el Dr. McIntyre (2017) - donde se comparan los nuevos antidepresivos aprobados en Canadá-, se destaca la baja incidencia de EAS producidos por la vortioxetina, igual al placebo en dosis de 10 mg/día; aumenta levemente con dosis de 15 a 20 mg/día. Aun así, es mucho menor la incidencia, comparado con los EAS producidos por los ISRS. De este modo sugieren como estrategia válida cambiar de un ISRS a la **vortioxetina** en aquellos casos donde los pacientes se quejan de los EAS producidos por los ISRS o por otros antidepresivos (Jacobsen, 2015). Según este artículo, se reporta EAS en solo el 2% de los pacientes tratados con vortioxetina (McIntyre, 2017).

En relación con la vilazodona, el autor explica que su mecanismo de acción es inhibir la recaptación de serotonina y ser agonista parcial del receptor 5HT1A. La dosis recomendada es entre 20 a 40 mg/día y debe ser tomada con las comidas. Se sugiere comenzar con dosis de 10 mg e ir aumentando a 20 mg y luego a 40 mg/d con intervalos de 7 o más días. Esta titulación lenta de la dosis la sugieren para evitar los efectos adversos gastrointestinales agudos que se pueden generar al principio del tratamiento. De la misma manera, para reducir el riesgo de síndrome de discontinuación del antidepresivo, sugieren una reducción gradual de la dosis (McIntyre, 2017). También está reportado un leve aumento de peso en los pacientes medicados con vilazidona (McIntyre, 2017). Stephen Sthal advierte que la vilazodona debe ser ingerida con las comidas; de lo contrario, disminuye hasta un 50% su biodisponibilidad (Schwartz, 2011).

La **vortioxetina** es recomendada como tratamiento de primera línea en las guías CANMAT, a dosis de entre 10-20 mg/día. (Kennedy, 2016), de la misma manera que varios ISRS (por ejemplo, venlafaxina) y los ISRS, la agomelatina, el bupropion y la mirtazapina también fueron considerados fármacos de primera elección. La vilazodona y el levomilnacipram fueron incluidos como fármacos de segunda línea en el tratamiento del TDM, en parte por falta de resultados concluyentes para prevenir la recaída (nuevos AD).

El levomilnacipram ER es el enantiómero más activo del fármaco milnacipram. Genera una inhibición de la recaptación de norepinefrina y serotonina, en comparación con el milnacipram. La dosis recomendada es de 40 a 120 mg/día, y se puede ingerir con las comidas o no. Los efectos adversos reportados son náuseas, sudoración, humor disfórico, irritabilidad, agitación y mareos. A su vez está asociado con el síndrome de discontinuación del antidepresivo, por lo que se recomienda retirar el fármaco gradualmente (McIntyre, 2017).

De la comparación realizada en el artículo del Dr. McIntyre, podemos concluir que la **vortioxetina** es el único con efecto agonista total del receptor 5HT1A. Es más sencilla su titulación; tiene menos chances de producir síndrome de discontinuación del antidepresivo; es más sencillo retirar el fármaco; presenta menos EAS; y es el único elegido como droga de primera elección en el tratamiento del TDM, además de tener la gran ventaja de poder tomarse o no con las comidas. No sucede como en el caso de la vilazodona, en que el paciente debe ser muy meticuloso al tomar el fármaco dado que, si no lo toma junto con las comidas, se reduce hasta un 50% su biodisponibilidad, por lo que, en algunos pacientes no metódicos, esto puede llegar a influir en su eficacia.

Alternativas de rotar antidepresivo que genera EAS a vortioxetina. Qué dice la evidencia

Se estima que del 25% al 80% de los pacientes medicados con ISRS padecen algún tipo de EAS. Este rango amplio se debe a las diferencias metodológicas y qué fase sexual se esté evaluando. Dentro de las estrategias consideradas para disminuir el impacto de los EAS, se considera reducir la dosis, agregar agentes que aumenten los niveles de dopamina (por ejemplo, bupropion) o que afecten un receptor serotoninérgico específico, rotar a un antidepresivo asociado a baja incidencia de EAS o usar terapias no farmacológicas. Varios estudios de **vortioxetina** con placebo control en adultos con TDM reportaron porcentajes de EAS similares al placebo (Montgomery, 2014).

La Dra. Jacobsen (2015) investigó el impacto en la sexualidad en pacientes que padecían efectos adversos sexuales (EAS) producido por antidepresivos al rotarlos a **vortioxetina**. Concluye que los pacientes estables con ISRS que padecen EAS se benefician de rotar a **vortioxetina** (10/ 20 mg/día) en una mejoría significativa en la función sexual tanto en hombres como en mujeres, comparando con aquellos que fueron rotados a escitalopram. La mejoría con **vortioxetina** se observa en todas las fases de la respuesta sexual, refiriendo mejorías en el placer sexual, deseo, excitación y orgasmo.

Características particulares de la vortioxetina

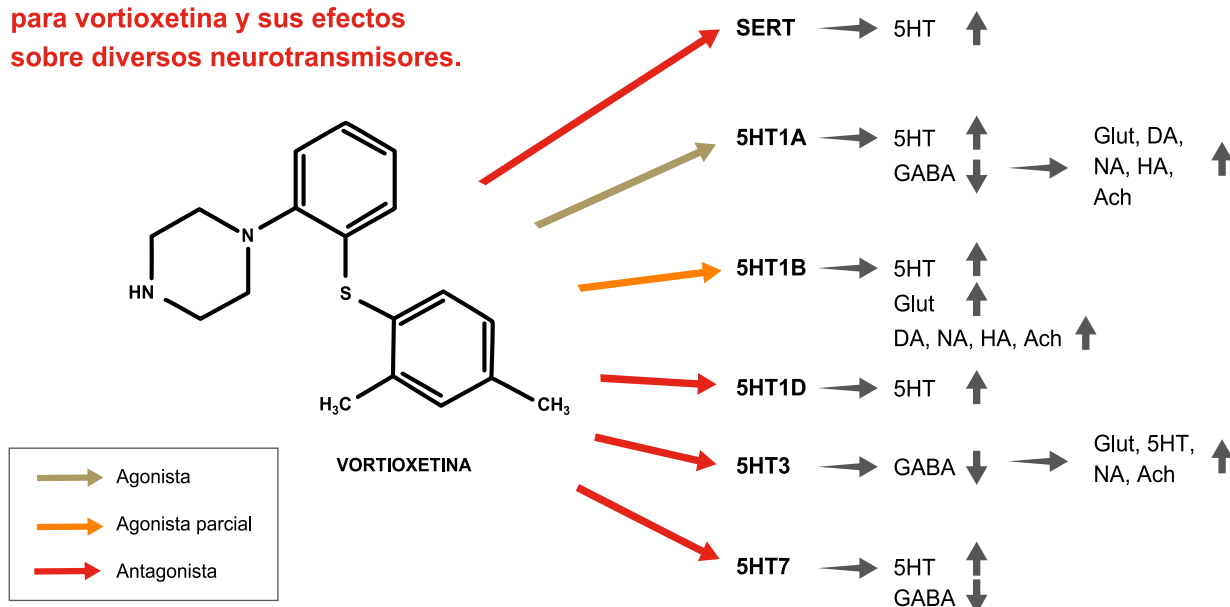
Farmacocinética: La **vortioxetina** se absorbe lentamente y presenta una biodisponibilidad absoluta del 75% tras la administración oral. Los alimentos no influyen en su farmacocinética. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 7-11 hs, y su vida media es de 57 hs (Al-Sukhn, 2015). Presenta una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas (96%) (Álvarez E, 2014) y se distribuye ampliamente en tejidos periféricos (Areberg).

La **vortioxetina** se metaboliza a nivel hepático a través de múltiples isoenzimas del citocromo P-450 (CYP450), como CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8 y CYP2B6, con una cinética lineal (Álvarez E, 2014, Hvenegaard, 2012). Su principal metabolito es farmacológicamente inactivo y se excreta mayoritariamente a nivel renal (Al-Sukhn, 2015). 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 (Garnock-Jones, 2012).

Farmacodinamia: La **vortioxetina** actúa como inhibidor de los transportadores de serotonina (SERT) y regula múltiples subtipos de receptores de serotonina (5HT): ejerce una acción agonista de los receptores 5HT1A, agonista parcial de los receptores 5HT1B y antagonista de los receptores 5HT1D, 5HT3 y 5HT7 (El Mansari, 2015). Tal y como reflejan las constantes de afinidad, la **vortioxetina** presenta una elevada afinidad por los SERT (Andersen, 2015) 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 (Álvarez E, 2014).

La **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 1** se resume el mecanismo de acción de la **vortioxetina** y sus efectos sobre diversos neurotransmisores.

Mecanismo de acción propuesto para vortioxetina y sus efectos sobre diversos neurotransmisores.



(1) Antagonista SERT: el bloque de SERT provoca el aumento de los niveles de 5HT en todos los terminales presinápticos 5HT. (2) Agonista 5HT1A: la estimulación de los autorreceptores presinápticos de 5HT1A provoca una desensibilización de los mismos, interrumpiendo el feedback negativo e induciendo por tanto un aumento de la liberación de serotonina. La estimulación de los receptores postsinápticos de 5HT1A, por su parte, inhibe interneuronas GABAérgicas lo cual favorece la liberación de Glut, NA, DA, Ach e HA en el córtex prefrontal. (3) Agonista parcial 5HT1B: el bloqueo de los autorreceptores 5HT1B gracias a su acción como agonista parcial (o antagonista funcional) aumenta la concentración de 5HT. La acción agonista parcial de vortioxetina sobre los heterorreceptores postsinápticos 5HT1B localizados en las interneuronas GABAérgicas aumenta también la liberación de Glut en hipocampo y córtex prefrontal. El bloqueo de estos heterorreceptores postsinápticos 5HT1B aumenta también la liberación de 5HT. (4) Antagonista 5HT1D: el bloqueo de los autorreceptores de 5HT1D aumenta la liberación de 5HT. (5) Antagonista 5HT3: el potente bloqueo de los receptores 5HT3 es el principal mecanismo por el cual se favorece la liberación de Glut en el hipocampo y córtex prefrontal gracias a la interrupción de una importante población de interneuronas GABA. Esto, a su vez, conlleva el aumento de los niveles de NA y Ach. (6) Antagonista 5HT7: el bloqueo de los receptores 5HT7 localizados en las neuronas GABAérgicas de los núcleos del rafe aumenta la liberación de 5HT. **5HT**: serotonina; **Ach**: acetilcolina; **DA**: dopamina; **GABA**: ácido γ-aminobutírico; **Glut**: glutamato; **HA**: histamina; **NA**: noradrenalina; **SERT**: transportadores de la recaptación de serotonina.

Las neuronas 5HT abundan en el cerebro, especialmente en el córtex prefrontal y en el hipocampo, áreas cerebrales involucradas tanto en los síntomas afectivos como en los síntomas cognitivos del **TDM** (Treadway, 2015) e interactúan con un gran número de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas (Stahl, 2015a).

Se ha propuesto que la vortioxetina inhibe 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 (Stahl, 2015).

Como vimos en los fascículos anteriores, el agonismo del receptor 5HT1A podría ser la explicación del bajísimo índice de EAS que presenta la vortioxetina. Por esta acción específica se diferencia del resto de los antidepresivos.

En resumen, los múltiples lugares de acción de **vortioxetina** lograrían incrementar los niveles de 5HT, DA, NA, ACh y HA en diversas redes neuronales cerebrales. Asimismo, su capacidad para aumentar la liberación de serotonina a través de la modulación de varios receptores, y no únicamente actuando sobre los SERT, permite que, a dosis terapéuticas, el bloqueo de los SERT sea mucho menor que en el caso de los ISRS, lo que favorecería una mejor tolerancia.

La **vortioxetina** está asociada con una baja incidencia del síndrome de discontinuación del antidepresivo, lo cual puede estar relacionado con su vida media larga, por lo que, en los casos en que ha debido ser discontinuada abruptamente, ha sido bien tolerada (McIntyre, 2017).

Efectividad y cognición

La vortioxetina se presenta como una buena alternativa en el tratamiento de los déficits neurocognitivos en el **TDM** según estudios preclínicos y clínicos, sobre todo gracias a su acción antagonista de los receptores 5HT3 y 5HT7 y agonista del receptor 5HT1A, mediante la cual modula la transmisión glutamatérgica. Se ha sugerido que la **vortioxetina** ejercería efectos positivos en más dominios cognitivos que otros antidepresivos (Al-Sukhni, 2015).

Tolerabilidad

En los estudios a corto plazo, los eventos adversos se clasificaron en general como «leves o moderados». Los más frecuentes fueron náuseas y vómitos, con un efecto transitorio y dosisdependiente.

El tratamiento con **vortioxetina** tampoco se asoció con un mayor aumento de peso o con una mayor incidencia de insomnio, acatisia, discinesia, hostilidad o comportamientos agresivos en comparación con placebo. La incidencia de disfunción sexual fue igualmente similar a la de placebo para todas las dosis de **vortioxetina** (5-20 mg). Vortioxetina presentó un perfil de seguridad cardiovascular comparable con el de placebo. La incidencia de síntomas de discontinuación también fue comparable con la de placebo, seguramente debido a la larga vida media de la **vortioxetina**. (Salagre, 2018).

Interacciones

La **vortioxetina** se metaboliza principalmente a través de isoenzimas del CYP450, las cuales intervienen también en el metabolismo de otras muchas moléculas. Sin embargo, la **vortioxetina** tiene un efecto pequeño o nulo sobre estas isoformas (*es decir, no induce o inhibe su actividad*), por lo que no se esperaría que interfiriera en las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por estas enzimas (Spina, 2015).

Conclusiones

Los estudios realizados con **vortioxetina** apoyan su efectividad antidepresiva y tolerabilidad a corto y largo plazo, con un efecto antidepresivo dosisdependiente. Estudios a largo plazo, además, demuestran que disminuye el número de recaídas respecto a placebo. A nivel de efectos secundarios, los más frecuentes son náuseas, con un efecto transitorio y dosisdependiente.

La **vortioxetina** no parece producir alteraciones cardiovasculares ni inducir un aumento de peso significativo; además, se asociaría con menores efectos secundarios en la esfera sexual, por lo que sería una alternativa a considerar en pacientes con inadecuada adherencia al tratamiento por quejas de disfunción sexual. Por otro lado, la vida media prolongada de la **vortioxetina** facilita la administración en una única dosis diaria y disminuye el riesgo de síndrome de discontinuación.

La **vortioxetina** reúne las características de un fármaco que contribuye a mejorar la calidad de vida del paciente; que tiene efectividad como antidepresivo, baja incidencia de efectos adversos sexuales; que no aumenta el peso corporal, no genera constipación crónica, no altera el sueño ni genera sedación.





Para más información consulte al
Depto. Médico de Lundbeck Argentina S.A.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
Dardo Rocha 2858 PB (1642) San Isidro, Bs.As.
www.lundbeck.com.ar