

VORTIOXETINA: UNA REVISIÓN DE LA DISFUNCIÓN COGNITIVA EN LA DEPRESIÓN

*Efectos de la vortioxetina en la disfunción cognitiva
en el trastorno depresivo mayor*

INTRO

El trastorno depresivo mayor (TDM) es frecuentemente acompañado por deficiencias cognitivas que contribuyen a una disminución de la calidad de vida y una reducción del funcionamiento psicosocial, además es la causa principal de discapacidad en todo el mundo.

La disfunción cognitiva abarca varios dominios el déficit puede incluir la disminución de la atención, la memoria, el aprendizaje, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva.

La remisión de los síntomas es cada vez más aceptada como un objetivo adicional en la terapéutica del TDM, con una recuperación funcional completa del individuo.

La vortioxetina es un nuevo antidepresivo multimodal con dos tipos de acción en el sistema serotoninérgico: inhibe el transportador de serotonina (SERT) y adicionalmente modula el efecto de varios receptores de serotonina (5-HT). En 2013, la vortioxetina fue aprobada para el tratamiento del TDM en adultos en la UE y los EE. UU. Posteriormente, en 2015, el resumen de la UE de las características del producto se actualizó para incluir los efectos de la droga en aspectos del funcionamiento cognitivo y general en pacientes con TDM. Esta revisión narrativa, que está escrita desde una perspectiva europea, resume las propiedades y la tolerabilidad de la vortioxetina y se centra en sus efectos sobre el funcionamiento cognitivo y general en adultos con TDM.

PALABRAS CLAVE

- Vortioxetina
- Disfunción cognitiva
- TDM

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS DE LA VORTIOXETINA

Vortioxetina se une al transportador de serotonina (SERT) e inhibe de forma potente y selectiva la 5-HT, además es un agonista del receptor 5-HT_{1a}, es agonista parcial del receptor 5-HT_{1b} y antagonista del receptor 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1d}. El efecto de la vortioxetina sobre estos múltiples objetivos serotoninérgicos parece directa e indirectamente modular la neurotransmisión en varios sistemas, esta actividad puede explicar la acción antidepresiva, ansiolítica y los efectos procognitivos observados en estudios, aunque los mecanismos subyacentes de esta acción aún no se han dilucidado.

En un estudio aleatorizado donde se utilizó resonancia magnética funcional para medir disfunción cognitiva se evaluaron pacientes con TDM recurrente que fueron tratados con vortioxetina 20 mg/día durante 2 semanas, se observó que la actividad neural estaba reducida dentro de la corteza prefrontal dorsolateral derecha e hipocampo izquierdo durante la finalización de una prueba de memoria de trabajo, significativamente se redujo la actividad dentro de estas áreas; a su vez el TDM agudo y el TDM con diagnóstico de remisión se asoció con una mayor actividad dentro de estas regiones; esto plantea la posibilidad de que la mejoría en el área cognitiva en pacientes con TDM pueda estar mediada por vortioxetina a través de la acción que ejerce sobre los sistemas neuronales de apoyo a la memoria de trabajo.

El perfil farmacocinético de la vortioxetina es lineal y proporcional a la dosis en el intervalo de 2,5 a 60 mg/día y no es afectada por la presencia de alimentos, la absorción del medicamento es lenta luego de la administración oral y tiene una biodisponibilidad absoluta del 75%. Las concentraciones plasmáticas en estado estacionario se logran en aproximadamente 2 semanas. Vortioxetina está unida a proteínas plasmáticas en un 98-99% y tiene un volumen medio de distribución de 2600 l. Se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente a través de la oxidación y posterior glucuronidación.

La farmacocinética de la vortioxetina no se ve afectada por sexo, raza, insuficiencia renal o insuficiencia hepática.

EFICACIA Y TOLERABILIDAD DE VORTIOXETINA

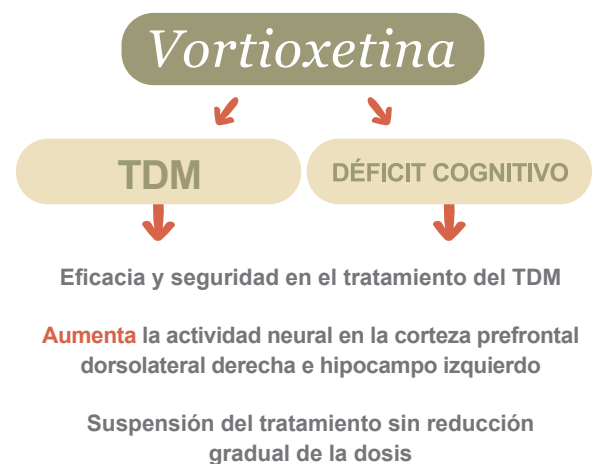
Los efectos a corto plazo de la vortioxetina en el funcionamiento cognitivo en pacientes con TDM recurrente, de moderado a severo, han sido investigados en tres estudios aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de 8 semanas de duración. El objetivo fue evaluar la eficacia de la vortioxetina en la función cognitiva en dos de estos estudios (FOCUS y CONNECT). Además el efecto a corto plazo de la vortioxetina en la capacidad funcional también fue examinado en el estudio CONNECT. Los pacientes fueron hombres y mujeres de 18 a 65 años y se les exigió tener diagnóstico de TDM según EL DSM-IV, un episodio depresivo mayor actual de duración de 4 semanas y en la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS) puntaje total 26 en el cribado y en las visitas basales. Además, todos los pacientes inscriptos en CONNECT debían tener disfunción cognitiva subjetiva (dificultad para concentrarse, pensamiento lento y dificultad para aprender nuevas cosas o recordar cosas). Los pacientes asignados al azar a vortioxetina recibieron (5, 10 o 20 mg/día) o flexibles (10-20 mg/día).

El tratamiento a corto plazo con vortioxetina en dosis de 5 a 20 mg/día mejora significativamente la función cognitiva en adultos con TDM recurrente.

La vortioxetina fue generalmente bien tolerada, tanto en estudios a corto como a largo plazo. Las náuseas fue el efecto adverso más común y con más frecuencia aparece en la primera semana de tratamiento y es de corta duración (de 9 a 16 días).

En la UE, la dosis inicial recomendada de vortioxetina es de 10 mg/día (5 mg/día en adultos de 65 años), tomado una vez al día con o sin alimentos. Dependiendo de la respuesta individual del paciente, la dosis puede aumentarse a un máximo de 20 mg/día o reducirlo a un mínimo de 5 mg/día. Sin embargo, se recomienda precaución si la dosis es de 10 mg/día en pacientes de 65 años de edad o más. Además debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o insuficiencia hepática grave. Para la consolidación de la respuesta antidepressiva se recomienda continuar con la terapéutica 6 meses después de la resolución de los síntomas depresivos. El tratamiento con vortioxetina puede ser terminado abruptamente, es decir, sin reducir gradualmente la dosis.

En el manejo de la disfunción cognitiva en la depresión, algunos antidepressivos convencionales, incluyendo los ISRS y IRSN, pueden mejorar en cierta medida los déficit cognitivos asociados, aunque la mayoría de los estudios han sido limitados por tamaño de muestra pequeño, en este contexto, la vortioxetina es un antidepressivo eficaz y bien tolerado aprobado en la UE y EE.UU. para el tratamiento del TDM en adultos. El fármaco tiene características farmacológicas distintivas ya que posee un perfil con múltiples actividades y también se ha demostrado que aumenta el rendimiento cognitivo ya que se cree que el sistema de 5-HT desempeña un papel en la regulación de circuitos corticales involucrados en el procesamiento cognitivo; existen varias vías posibles mediante las cuales los fármacos múltiples serotoninérgicos (por ejemplo, vortioxetina) pueden mejorar la disfunción cognitiva. Basado sobre los resultados de FOCUS y CONNECT, la vortioxetina es el primer antidepressivo que demostró evidencia acerca de la eficacia en la mitigación de la disfunción cognitiva.



Se recomienda continuar la terapéutica por 6 meses después de la cesación de la sintomatología a fin de lograr la consolidación de la respuesta antidepressiva

La FDA ha expresado la opinión de que la mejoría de la disfunción cognitiva es un objetivo legítimo para el desarrollo de fármacos. Entre los diversos agentes antidepressivos hasta la fecha evaluados, la evidencia de un efecto positivo y directo en múltiples dominios cognitivos es relativamente fuerte para la vortioxetina y relativamente débil para otros agentes (por ejemplo IRSN y bupropion). Además, dado que actualmente no está claro si los tratamientos son capaces de mejorar la función cognitiva y si también pueden mejorar los resultados generales de salud (por ejemplo, el rendimiento en el lugar de trabajo), los resultados de los estudios exploratorios evaluando la vortioxetina en esta área de interés son muy esperados. La vortioxetina tiene una eficacia antidepressiva y un perfil de seguridad similar al de los agentes terapéuticos de primera línea.

En conclusión, la vortioxetina es una opción de tratamiento en pacientes con TDM donde el deterioro de la función cognitiva es evidente, este fármaco ofrece seguridad, eficacia y tolerabilidad para ser administrado en estos pacientes.