

**RESEARCH
ARTICLE**

*Abril
2017*



MAGDALENA SOWA-KUĆMA | PATRYCJA PAŃCZYŹYŃ-TRZEWIK | PAULINA MISZTAK | RAFAŁ R. JAESCHKE | KATHERINE SENDEK | KRZYSZTOF STYCZEŃ | WOJCIECH DATKA | MAGDALENA KOPERNY

ACCIONES CLÍNICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LA VORTIOXETINA

*Vortioxetina: Una revisión de la farmacología
y del perfil clínico de un nuevo antidepresivo*.*

*Pharmacological Reports.

DOI: 10.1016/j.pharep.2017.01.030

INTRO

El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad mental heterogénea, con aspectos biológicos y psicosociales. Las teorías actuales acerca del origen biológico se centran en los trastornos de la neuroplasticidad, el papel de la neuroinflamación, la hiperactividad del eje hipotálamo-pituitario-adrenal y los problemas con la neurotransmisión monoaminérgica.

La última hipótesis, que vincula el TDM con el mal funcionamiento de los sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos y dopaminérgicos, sigue siendo la piedra angular del desarrollo de los fármacos antidepresivos.

TEORIAS ACTUALES ORIGEN BIOLÓGICO



TDM



ÚLTIMA HIPÓTESIS DESARROLLO DE FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

- TRASTORNOS DE NEUROPLASTICIDAD
- NEUROINFLAMACIÓN
- HIPERACTIVIDAD DEL EJE HIPOTÁLAMO - PITUITARIO - ADRENAL
- NEUROTRANSMISIÓN MONOAMINÉRGICA

- MAL FUNCIONAMIENTO DE SISTEMAS:
- SEROTONINÉRGICOS
- NORADRENÉRGICOS
- DOPAMINÉRGICOS

DESARROLLO

En este artículo los autores ofrecen una visión general de la farmacología y las características clínicas de la **vortioxetina** (un nuevo antidepresivo), que actúa tanto como modulador y como estimulador de la serotonina; fue descubierto por los investigadores de **Lundbeck** y luego fue desarrollado en asociación con Takeda Pharmaceuticals.

En 2013 la FDA y luego la Agencia Europea de Medicamentos aprobó vortioxetina para el tratamiento del TDM en adultos.

En este estudio se realizaron búsquedas en PubMed/MEDLINE, y además, Cochrane Library,

Embase y PubMed/MEDLINE sirvieron como fuentes de datos psiquiátricos pertinentes. De acuerdo con el marco de la *Medicina Basada en la Evidencia (MBE)*, en la parte clínica del análisis se incluyeron sólo ensayos controlados aleatorios (ECA) que comparan la **vortioxetina** con otros antidepresivos o con placebo.

CINÉTICA

- BIODISPONIBILIDAD DE VORTIOXETINA: **75%**
- CINÉTICA NO INFLUENCIADA POR ALIMENTOS
- UNIÓN A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS: ALTA **98-99%**
- METABOLISMO HEPÁTICO POR MEDIO DE CYP 450
- PUEDE ADMINISTRARSE EN INSUFICIENCIA HEPÁTICA O RENAL

Se considera que el mecanismo de acción de la **vortioxetina** está relacionado con su actividad, es decir con el bloqueo selectivo de la recaptación de serotonina (inhibiendo el transportador de serotonina [SERT]) y la modulación directa de la actividad de los receptores 5-HT.

La tomografía de emisión de positrones (PET) en voluntarios sanos, a los cuales se le suministró **vortioxetina** en dosis de 5, 10 y 20 mg / día demostro tasas de ocupación SERT dependientes de la dosis en el cerebro, que fue de 50, 53-65 y 80%, respectivamente, para cada dosis.

La afinidad de la **vortioxetina** con otros transportadores de neurotransmisores humanos, como norepinefrina (NAT) o dopamina (DAT) fue mucho menor. Por otra parte, los estudios de unión a receptores in vitro demostraron que **vortioxetina** también interactúa con numerosos receptores de serotonina.

INTERACTÚA CON NUMEROSOS RECEPTORES DE SEROTONINA

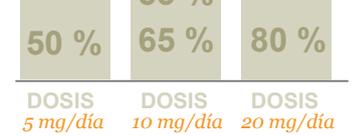
PET

TOMOGRFÍA DE EMISIÓN DE POSITRONES

VOLUNTARIOS SANOS

VORTIOXETINA

TASA DE OCUPACIÓN SERT



Las implicaciones clínicas de la acción de la **vortioxetina** sobre los receptores serotoninérgicos no son completamente conocidos, pero se han atribuido algunos efectos clínicos potencialmente útiles a algunos de estos receptores.

Las propiedades farmacocinéticas de la **vortioxetina** se estudiaron principalmente en ratones, ratas y

perros, comparándose adicionalmente con plasma y hepatocitos de conejos, cobayos y monos. La biodisponibilidad oral absoluta de la **vortioxetina** varió entre especies y ascendió a aproximadamente el 10% en ratas y el 48% en perros. En seres humanos, la biodisponibilidad determinada después de las administraciones intravenosa y oral a los mismos voluntarios, fue alta (hasta el 75%). También se demostró que la ingesta de alimentos no influye en la farmacocinética de la droga. En el grupo de voluntarios sanos, en contraste con las ratas y los perros, la administración de una vez al día de **vortioxetina** en el rango de 2,5-60 mg, dio como resultado una farmacocinética lineal directamente proporcional a la dosis administrada.

La concentración plasmática máxima de **vortioxetina** se observa después de 7-11 hs. desde su administración. La unión a proteínas plasmáticas es alta (98 - 99%), no dependiendo de su concentración en sangre y es comparable a la de humanos y animales. Además, no hubo diferencias en la unión a proteínas plasmáticas entre los grupos de sujetos sanos y pacientes con insuficiencia hepática o renal. La vida media terminal en humanos es de unas 66 horas, lo que permite evaluar que la concentración en estado estacionario en el plasma se mantuvo hasta dos semanas después de la administración del fármaco. Los estudios de dosis única en humanos demostraron que la **vortioxetina** se metaboliza en el hígado, principalmente a través de la oxidación por varias enzimas del citocromo CYP450 con subsiguiente conjugación de ácido glucurónico. Existe evidencia de que la farmacocinética de la **vortioxetina** no se ve afectada clínicamente por el género, la raza, la insuficiencia renal o la insuficiencia hepática leve a moderada.

*La **vortioxetina** es un antidepresivo nuevo definido como un medicamento multimodal, que ejerce efectos sobre los sistemas serotoninérgico, noradrenérgico, histaminérgico, colinérgico, gabaérgico y glutamatérgicos (in vitro / in vivo). En consecuencia los estudios preclínicos sugieren que el fármaco podría ejercer no sólo un efecto antidepresivo, sino que también puede mejorar las funciones cognitivas.*

Una serie de pruebas en modelos animales mostraron que la **vortioxetina** podría mejorar tanto el trabajo y la memoria episódica, así como la flexibilidad cognitiva y la memoria espacial. Estas propiedades son relevantes debido a que la disfunción cognitiva es una comorbilidad común en el **TDM**. También se encontró que la **vortioxetina** tiene efectos positivos en la cognición en pacientes con **TDM**. La revisión sistemática de *Rosenblat et al.* reveló que la **vortioxetina** podría mejorar los dominios de la velocidad psicomotora, la función ejecutiva y la demora en la memoria.

*Datos preliminares en estudios preclínicos sugirieron que la **vortioxetina** tiene el potencial de ser utilizada como tratamiento en el **TDM** y en el Trastorno de Ansiedad Generalizada (**TAG**).*

DISCUSIÓN

*La evidencia actual sugiere que la **vortioxetina** puede ser eficaz en pacientes con **TDM** y **TAG**. Asimismo, el fármaco mejoraría el funcionamiento cognitivo en individuos con **TDM**, posiblemente debido al antagonismo sobre receptores 5-HT₇. Las incertidumbres alrededor del régimen óptimo de dosificación se añaden a las controversias en torno a la utilidad clínica de la **vortioxetina**. Según la reciente orientación del Reino Unido National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), la dosis diaria recomendada de **vortioxetina** en adultos de <65 años es de 10-20 mg. Los efectos adversos más frecuentes son: náuseas, vómitos, diarrea y sequedad bucal. La probabilidad de desarrollar náuseas puede ser dependiente de la dosis. Para concluir, la **vortioxetina** es una opción de tratamiento útil para pacientes con **TDM** y **TAG**, con buenos resultados terapéuticos.*



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

