

SIM EXPRESS

Información dirigida a los profesionales de la salud

Vortioxetina

Agente del sistema nervioso central. Psicoanaléptico¹. Antidepresivo. Código ATC: N06AX26

Mecanismo de acción

Se ha propuesto que el mecanismo de acción de la *vortioxetina* está relacionado con la modulación directa de la actividad de receptores serotoninérgicos y la inhibición del transportador de la serotonina (5-HT). La *vortioxetina* es antagonista de los receptores 5-HT₃, 5-HT₇ y 5-HT_{1D}, agonista parcial del receptor 5-HT_{1B}, agonista del receptor 5-HT_{1A} e inhibidor del transportador de la 5-HT que conducen a la modulación de la neurotransmisión en varios sistemas, incluyendo predominantemente el de la serotonina, pero probablemente también el de la noradrenalina, dopamina, histamina, acetilcolina, ácido γ-aminobutírico (GABA) y los sistemas del glutamato. Esta actividad multimodal se considera responsable de los efectos antidepresivos y ansiolíticos, como de la mejoría de la función cognitiva, el aprendizaje y la memoria observados con *vortioxetina* en estudios con animales. Sin embargo, se desconoce la contribución exacta de las dianas individuales al perfil farmacodinámico observado.

Dosificación

Adultos

Trastorno Depresivo Mayor (TDM)

La dosis inicial recomendada es de: 10 mg, una vez al día, vía oral (VO), con o sin alimentos. Se puede aumentar a 20 mg, una vez al día, VO, según la tolerancia. Las dosis más altas (hasta 20 mg/día) se asociaron con mejores efectos del tratamiento. La dosis puede reducirse a 5 mg, una vez al día, en caso de intolerancia a dosis mayores. El tratamiento del TDM generalmente requiere ser realizado durante varios meses.

Discontinuación del tratamiento

La *vortioxetina* puede interrumpirse bruscamente si fuera necesario. Para evitar los efectos adversos transitorios asociados a la interrupción brusca (dolor de cabeza, tensión muscular), como los experimentados por los pacientes que recibieron dosis de 15 a 20 mg/día en estudios clínicos, se debe disminuir la dosis a 10 mg/día, durante 1 semana, antes de la interrupción.

Vortioxetina no debería usarse concomitantemente con inhibidores de la monoaminaoxidasa (IMAO) para tratar los trastornos psiquiátricos, ni con linezolid, ni azul de metileno intravenoso (IV). No iniciar *vortioxetina* en los 14 días posteriores a la suspensión del IMAO. No iniciar un IMAO en los 21 días siguientes al cese de la *vortioxetina*. No iniciar *vortioxetina* en pacientes que están en tratamiento con linezolid o azul de metileno IV; se puede reanudar *vortioxetina* 24 horas después de la última dosis de linezolid o azul de metileno IV.

¹ Fármaco psicotropo con propiedades estimulantes del sistema nervioso central y sobre la actividad psíquica.

Niños

La seguridad y eficacia de *vortioxetina* no se ha establecido en pacientes pediátricos.

Poblaciones especiales

Pacientes con Insuficiencia Renal

No es necesario el ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal (leve a enfermedad renal en etapa terminal).

Pacientes con Insuficiencia Hepática

El uso de *vortioxetina* no está recomendado en pacientes con insuficiencia hepática grave. No se requieren ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada.

Pacientes geriátricos

Si bien no es necesario el ajuste de dosis en pacientes geriátricos, los antidepresivos serotoninérgicos se han asociado con un mayor riesgo de hiponatremia en este grupo etario.

Farmacocinética

Absorción: la biodisponibilidad es del 75%. No es afectada por los alimentos.

Distribución: la unión a proteínas plasmáticas es del 98 %, independiente de las concentraciones plasmáticas y en los estudios clínicos no se vio afectada por la insuficiencia hepática (leve o moderada) o insuficiencia renal (leve, moderada, grave y enfermedad renal en etapa terminal).

Metabolismo: se metaboliza extensamente, primero por oxidación mediante CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C19, CYP2C9, CYP2A6, CYP2C8 y CYP2B6 (la enzima principal es CYP2D6) y posteriormente por conjugación con ácido glucurónico.

El principal metabolito (ácido carboxílico) es farmacológicamente inactivo.

Excreción: renal, 59 % (como metabolitos) y cantidades insignificantes del fármaco sin cambios. Heces: 26% (como metabolitos).

Tiempo de vida media: 66 h (aproximadamente). Las concentraciones en estado estacionario se alcanzan dentro de las 2 semanas de uso diario.

Efectos adversos

Efectos dermatológicos: prurito (1-3%); se han reportado sofocos.

Efectos endócrino-metabólicos: hiponatremia, el riesgo puede aumentarse con la edad avanzada, tratamiento diurético o depleción de volumen.

Efectos gastrointestinales: constipación (3-6%), diarrea (7-10%), flatulencia (1-3%), náuseas (21-32%), vómitos (3-6%), xerostomía (6-8%).

Se han notificados casos de dispepsia y disgeusia (percepción alterada del gusto).

Efectos hematológicos: existen antecedentes de mayor riesgo de eventos hemorrágicos asociados con el uso de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS) y de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina (IRSN) tales como: equimosis, hematomas, epistaxis, petequias, hemorragias gastrointestinales y hemorragias potencialmente mortales.² El riesgo puede aumentar con el uso concomitante de antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), anticoagulantes orales como la warfarina.

Efectos neurológicos: mareos (6-9%).

² Los antidepresivos inhibidores de la recaptación de la serotonina bloquean la reabsorción de serotonina en las células nerviosas y en las plaquetas. La serotonina es necesaria para el correcto funcionamiento de las plaquetas. Cuando los niveles de serotonina en las plaquetas descienden por debajo de cierto nivel, su capacidad de unión para formar un coágulo es menor.

Efectos oftálmicos: existen antecedentes de casos de glaucoma de ángulo cerrado agudo, con el uso de Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina (ISRS).³

Efectos óticos: se han reportado casos de vértigo.

Efectos psiquiátricos: trastorno del sueño (hasta 3%), hipomanía (< 0,1%), manía (< 0,1%). Se han notificado casos de cambios inusuales en el comportamiento y pensamiento suicida en las primeras fases del tratamiento en pacientes que se administran antidepresivos para el trastorno depresivo mayor.

Efectos reproductivos: disfunción sexual (22-34%, en mujeres; 16-29%, en hombres).

Otros: se ha reportado síndrome serotoninérgico con el uso de *vortioxetina* sola o conjuntamente con otros fármacos serotoninérgicos.

Se reportaron signos y síntomas de abstinencia con la suspensión abrupta de la *vortioxetina*: dolor de cabeza, tensión muscular, mareos, rinorrea, cambios del humor, ataques de ira y otros síntomas de discontinuación.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas mediante **la hoja amarilla**. Puede solicitarse en el DAP o acceder a la misma a través de la página web del Colegio www.colfarsfe.org.ar en el apartado **Profesionales > Farmacovigilancia > Comunicación de Eventos Adversos**

Embarazo

Vortioxetina ha sido clasificada por la **FDA como categoría C en el embarazo, en todos los trimestres** (estudios en animales han demostrado que el fármaco produce efectos teratogénicos o embriocida o ambos, pero no existen estudios controlados en mujeres ni estudios adecuados en mujeres ni animales).

Durante un ensayo longitudinal prospectivo, la interrupción del uso de antidepresivos durante el embarazo resultó en un aumento de las recaídas de la depresión mayor. Debido a la falta de datos de seguridad en humanos, según el laboratorio productor, el fármaco debe administrarse sólo si el beneficio potencial para la madre justifica el riesgo potencial para el feto.

Se desconoce si atraviesa la placenta.

Lactancia

La evidencia disponible y/o los consensos de expertos no son concluyentes o adecuados para determinar el riesgo del lactante cuando la madre utiliza *vortioxetina* durante esta etapa.

No se han realizado estudios de lactancia con *vortioxetina*. Se desconoce si este fármaco se excreta en la leche materna. Se ha detectado *vortioxetina* en leche de ratas lactantes.

Dado que muchos medicamentos están presentes en la leche humana y pueden producir reacciones adversas graves para el lactante, se recomienda discontinuar la lactancia o la administración de *vortioxetina*, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Precauciones

- Aumento del riesgo de aparición o empeoramiento de las tendencias suicidas, especialmente en niños (uso no aprobado), adolescentes y adultos jóvenes; se recomienda el control, sobre todo durante los primeros meses de tratamiento o después de los ajustes de dosis. Puede ser necesario interrumpir el tratamiento.

³ El glaucoma de ángulo cerrado puede desencadenarse en pacientes que presentan previamente un ángulo iridocorneal estrecho y que utilizan medicamentos que producen midriasis como los inhibidores selectivos de la recaptación de aminas.

- Hiponatremia, en especial en los pacientes de edad avanzada, que se administran diuréticos concomitantemente, o pacientes que están con depleción de volumen.

- Eventos hemorrágicos, incluyendo hemorragias potencialmente mortales; el riesgo es mayor con el uso concomitante de AINEs, warfarina y otros anticoagulantes.

Se debe considerar la interrupción de *vortioxetina* dos semanas antes de una cirugía (en particular, de mama o cirugía ortopédica) en pacientes en una fase estable de depresión y que tienen mayor riesgo de sangrado. Se recomienda una disminución gradual de la dosis para minimizar el síndrome de discontinuación. Reiniciar el tratamiento tan pronto como sea posible cuando ya no haya riesgo de hemorragia perioperatoria. Se puede evaluar el uso de otro antidepresivo que no presente riesgo de hemorragia o éste sea menor (por ejemplo, bupropión, mirtazapina). Para determinar el plan de acción, se debería tener en cuenta: tipo de cirugía, tipo de antidepresivo, riesgo de suicidio, gravedad de la depresión, factores de riesgo de sangrado, riesgo de síndrome de discontinuación.

- No se recomienda el uso en pacientes con insuficiencia hepática grave.

- En pacientes que presentan ángulo iridocorneal estrecho, la *vortioxetina* puede producir glaucoma de ángulo cerrado agudo.⁴ Se recomienda realizar un examen oftalmológico previo a la administración de este medicamento. Si se presentan los siguientes síntomas: náusea, dolor de ojos, cambios en la visión (ver aros de colores alrededor de las luces) e inflamación o enrojecimiento en o alrededor del ojo, se debe consultar con urgencia al médico.

- En personas con antecedentes personales o familiares de trastorno bipolar, manía, hipomanía se recomienda utilizar con precaución *vortioxetina* debido al riesgo de activación de estas patologías.

- Con el uso concomitante de fármacos serotoninérgicos (por ej.: triptanos, antidepresivos tricíclicos, fentanilo, litio, tramadol, triptofano, buspirona, hierba de San Juan) y medicamentos que alteran el metabolismo de la serotonina, se han notificado casos de síndrome serotoninérgico, potencialmente mortal. Se recomienda el monitoreo y si se sospecha de este evento, discontinuar la *vortioxetina*.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o alguno de los componentes del producto.

- Uso concomitante con un IMAO para tratar trastornos psiquiátricos, linezolid o azul de metileno IV.

- Uso de *vortioxetina* en los 14 días siguientes al cese del tratamiento con un IMAO.

- Uso de un IMAO para tratar trastornos psiquiátricos, linezolid o azul de metileno IV en los 21 días luego de la discontinuación de *vortioxetina*.

Indicaciones Terapéuticas

Usos aprobados por la ANMAT:

Para el tratamiento del trastorno depresivo mayor (DSM IV) en pacientes adultos.

Usos aprobados por la FDA:

Para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en pacientes adultos.

Producto comercializado en Argentina que contiene *vortioxetina*:

Brintellix® Laboratorio Lundbeck

⁴ El glaucoma de ángulo cerrado agudo es una condición en donde el humor acuoso es bloqueado repentinamente y no puede fluir fuera del ojo. Esto causa un aumento rápido y grave en la presión intraocular que puede llevar a la pérdida de la vista.

Riesgo de error tipo LASA⁵

Productos comerciales que tiene similitud fonética y ortográfica

Brintellix[®] (vortioxetina) Laboratorio Lundbeck -- Antidepresivo
Brilinta[®] (ticagrelor) Laboratorio Astrazeneca -- Antiagregante
Brilique[®] (ticagrelor) Laboratorio Bagó -- Antiagregante
Brintenal[®] (selegilina) Laboratorio Beta -- Antiparkinsoniano

Una forma de evitar estos errores es diferenciar, mediante carteles en el lugar de almacenamiento, los nombres de los medicamentos similares utilizando "letras mayúsculas resaltadas" en lo que se distinguen.

Por ejemplo: **BrINTELLIX**[®] - **BriLINTA**[®] - **BriLIQUE**[®] - **BrINTENAL**[®]

Antes de dispensar o de administrar un medicamento, verificar que el nombre, la dosis y la forma farmacéutica son correctos. Comprobar que el medicamento se corresponde con la indicación para la que fue prescripto. Extremar las precauciones ante medicamentos nuevos o no habituales.

La **ficha de notificación de errores** se encuentra disponible en la página web del Colegio (www.colfarsfe.org.ar), en el link: **Profesionales > Farmacovigilancia > Notificación de errores de medicación**

Bibliografía

- ANMAT. Disposición N° 1971/15. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/marzo_2015/Dispo_1971-15.pdf
- Comisión Europea - Brintellix[®]- Vortioxetine. Ficha Técnica. Disponible en: http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2014/20141216130215/anx_130215_es.pdf
- Instituto para el Uso Seguro de los Medicamentos. Recomendaciones para prevenir los errores causados por confusión en los nombres de los medicamentos. España. 09/2011. Disponible en: <http://www.ismp-espana.org/ficheros/Recomendaciones%20nombres%20ISMP-Espana.pdf>
- MedlinePlus. Vortioxetina. Disponible en: <https://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/a614003-es.html> [Fecha de la última consulta: 29/01/16]
- Micromedex Inc-2015
- Rieger-Reyes C. y col. Glaucoma: implicaciones farmacológicas. SEMERGEN. Medicina de Familia. Vol. 39. Núm. 01. Enero 2013 - Febrero 2013. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-semergen-medicina-familia-40-articulo-glaucoma-implicaciones-farmacologicas-90187138>
- Salud y Fármacos. Riesgo de hemorragia gastrointestinal grave con fármacos antidepresivos recientes en el mercado. 07/2010. [Modificado el 28 de Noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www.saludyfarmacos.org/lang/es/boletin-farmacos/boletines/jul2010/riesgo-de-hemorragia-gastrointestinal-grave-con-farmacos-antidepresivos/>

⁵ Look-Alike, Sound-Alike (LASA). Es el error que se puede generar a partir de medicamentos que tienen similitud fonética, ortográfica o visual.