



Antidepressivos y cognición

LA FUNCIÓN COGNITIVA EN DEPRESIÓN MAYOR: VENTAJAS CLÍNICAS DE FLUVOXAMINA

El trastorno depresivo mayor es una de las razones principales de discapacidad a nivel mundial. El deterioro cognitivo es causa y síntoma de la enfermedad depresiva y conduce a alteraciones en el comportamiento y el rendimiento de la persona. Más allá de su acción terapéutica, los agentes antidepressivos pueden provocar un efecto deletéreo sobre la función cognitiva. Se ha demostrado que los receptores σ -1 no sólo ejercen un efecto antidepressivo sino que también generan neuroprotección. Fluvoxamina, a través de su acción sobre los receptores σ -1, se asocia a mejoras significativas en el rendimiento cognitivo en pacientes con episodio depresivo mayor.

El trastorno depresivo mayor (TDM) constituye el desorden psiquiátrico más frecuente; tiene una prevalencia de 16.2% a lo largo de la vida y una incidencia anual de 6.6% en países desarrollados.¹ Según registros de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el TDM es una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial.¹ La falta de accionar terapéutico en el TDM se pone en evidencia por el aumento de los niveles de morbilidad, la disminución en la calidad de vida y la alta tasa de suici-

dios (850 000 casos anuales) que ocurre en pacientes con depresión.¹

FUNCIÓN COGNITIVA EN LA DEPRESIÓN

La adecuación de la función cognitiva es fundamental para alcanzar bienestar psicológico y hacer frente al estrés.¹ Una característica primaria de los pacientes con TDM es el deterioro cognitivo, que puede manifestarse como retraso psicomotor, pérdida de memoria, pensamiento

confuso, alteraciones en el juicio, temor, pensamientos psicóticos, toma de decisiones de riesgo, reducción en el aprendizaje y, en algunos individuos, mayor riesgo de suicidio.¹ La disfunción cognitiva no sólo altera la respuesta frente al estrés –un factor etiológico esencial en el desarrollo de la depresión– sino que también reduce el metabolismo cerebral y conduce a atrofia neuronal, particularmente en hipocampo, amígdala y corteza prefrontal.¹ Estos trastornos pueden persistir como síntomas residuales a pesar

de la terapia antidepresiva o surgir como efectos adversos de algunos antidepresivos, asociándose a mayor riesgo de recaída y bajo rendimiento psicosocial.¹ Es importante que los agentes antidepresivos no ocasionen o acentúen el deterioro cognitivo en pacientes con depresión, en especial, en aquellos de edad avanzada o con capacidad cognitiva ya reducida.¹ Por otra parte, la adecuada remisión clínica de los síntomas depresivos requiere contar con una buena integridad del sistema cognitivo.¹ Para ello, es fundamental que la terapia antidepresiva utilizada se encuentre libre de efectos adversos sobre las funciones cognitivas y psicomotora.¹

La disfunción cognitiva reduce el metabolismo cerebral y conduce a atrofia neuronal¹

A través de acciones antihistamínicas, anticolinérgicas y α -adrenérgicas, varios antidepresivos pueden conducir a efectos deletéreos sobre la función cognitiva.¹ Este amplio espectro de unión a receptores de los antidepresivos explica las propiedades farmacodinámicas secundarias y los efectos adversos sobre el comportamiento.¹ La acción anticolinérgica de paroxetina, por ejemplo, es responsable del deterioro cogni-

tivo caracterizado por olvido, confusión y problemas de concentración.¹ En cambio, el perfil favorable de fluvoxamina sobre la función cognitiva se asocia a su capacidad de unión a receptores σ -1 y a la activación de estos, que han demostrado ser eficaces en la reversión del deterioro cognitivo en pacientes con esquizofrenia.¹

ASPECTOS CLÍNICOS DE LOS RECEPTORES σ -1

Los receptores σ -1 se encuentran principalmente en cerebelo, núcleo cingulado, hipocampo e hipotálamo, y también en aquellas zonas afectadas por la depresión o que presentan atrofia cerebral inducida por estrés.¹ Poseen un perfil farmacológico único, ya que se ubican a nivel de la membrana celular y del retículo endoplásmico, funcionando como proteínas dinámicas que afectan a los sistemas de segundos mensajeros intracelulares, en particular, la movilización del calcio intracelular.¹ Junto con el receptor IP₃ (inositol trifosfato) y la proteína ankirina, el receptor σ -1 forma un complejo ternario ubicado en gotas lipídicas del retículo endoplásmico ricas en colesterol y lípidos neutros.² En presencia de un agonista σ -1, el complejo receptor σ -1-ankirina se disocia y se transloca del receptor IP₃.² Bajo estas condiciones, se potencia el flujo de salida de

Ca²⁺ cuando el IP₃ se une a su receptor.² En cambio, en presencia de un antagonista σ -1, la ankirina permanece acoplada al receptor IP₃, pero el receptor σ -1 se disocia del complejo, impidiendo la potenciación en el eflujo de calcio (**Figura 1**).²

Los receptores σ -1, que se expresan en la membrana mitocondrial asociada al retículo endoplásmico, regulan la entrada de calcio dependiente de IP₃ desde el retículo hacia la mitocondria.¹ Este calcio mitocondrial proveniente del retículo endoplásmico es un activador clave de tres deshidrogenasas del ciclo de Krebs, por lo que los receptores σ -1 actuarían como reguladores de la producción bioenergética de ATP celular.¹

Distintos sistemas de neurotransmisores participan en la fisiopatología de la depresión.² Los receptores σ -1 son capaces de regular la actividad de algunos de estos sistemas de neurotransmisión –incluyendo el glutamatérgico, el dopaminérgico, el serotoninérgico, el noradrenérgico y el colinérgico–. ¹ Los agonistas σ -1 poseen efecto antidepresivo a través de la regulación de la neurotransmisión serotoninérgica y glutamatérgica.² En este sentido, se ha comprobado que potencian la actividad de las neuronas serotoninérgicas del núcleo dorsal del rafe al cabo de 2 días de tratamiento, mientras que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO) lo logran al cabo de semanas.² Este efecto veloz a través de la activación de σ -1 explica el inicio más rápido de la eficacia antidepresiva de fluvoxamina, en

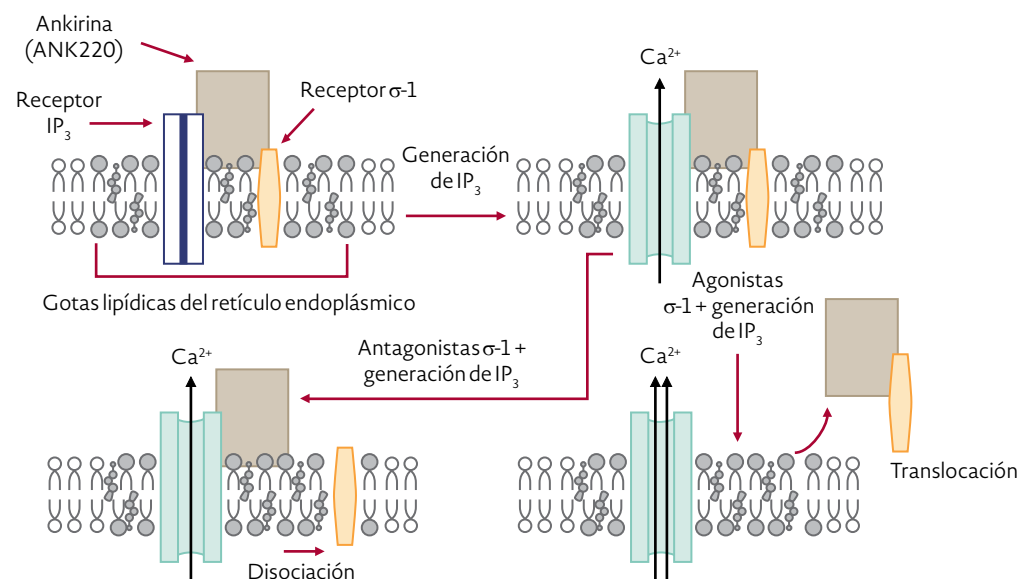
comparación con el de otros agentes antidepresivos.² Por otro lado, la modulación glutamatérgica por parte de estos receptores promueve la neurogénesis a través del factor de crecimiento nervioso (FCN), que induce plasticidad neuronal adaptativa como mecanismo de protección frente al estrés.¹ Además, la activación y la regulación en más de los receptores σ -1 promueven la diferenciación neuronal y ejercen acciones anti-apoptóticas.¹ Los agonistas σ -1 también se asocian a mejoría de los procesos de memoria y aprendizaje, depresión, ansiedad, psicosis, estrés, agresión y farmacodependencia (**Figura 2**).¹

La activación de los receptores σ -1 contribuye al adecuado funcionamiento de canales iónicos y vías de señalización que son esenciales para el buen funcionamiento neuronal¹

FLUVOXAMINA Y AGONISMO σ -1: BENEFICIOS COGNITIVOS EN PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR

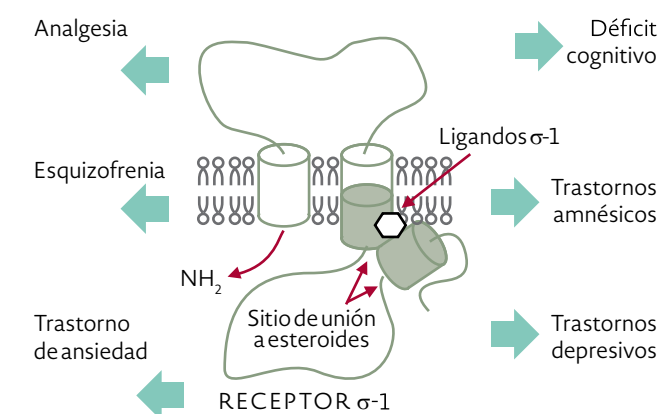
Diversos estudios apoyan el papel del receptor σ -1 en el mecanismo de acción de fluvoxamina.¹ Trabajos experimentales realizados con diferentes antidepresivos indican que fluvoxamina presenta la mayor afinidad por el receptor σ -1 cerebral (**Figura 3**).¹ En concordancia, se ha demostrado una alta unión a

FIGURA 1. ASPECTOS MOLECULARES DE LA FUNCIÓN DEL RECEPTOR σ -1



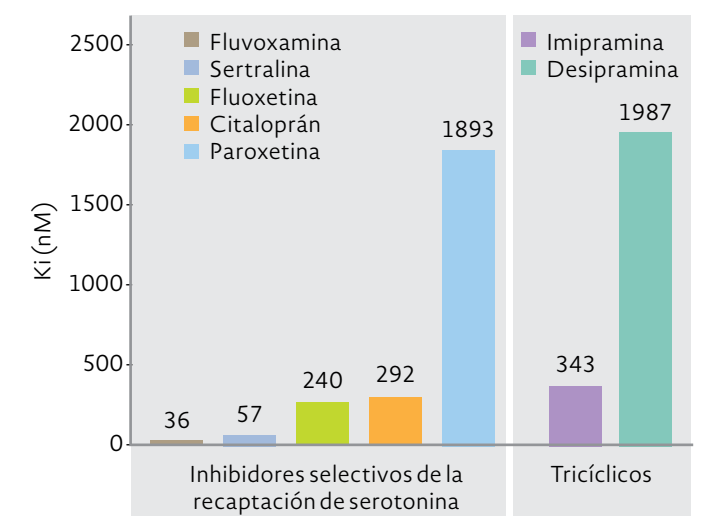
IP₃: Inositol trifosfato. Adaptado de Cobos EJ y cols. *Curr Neuropharmacol* 2008²

FIGURA 2. EFECTOS TERAPÉUTICOS DEL RECEPTOR σ -1



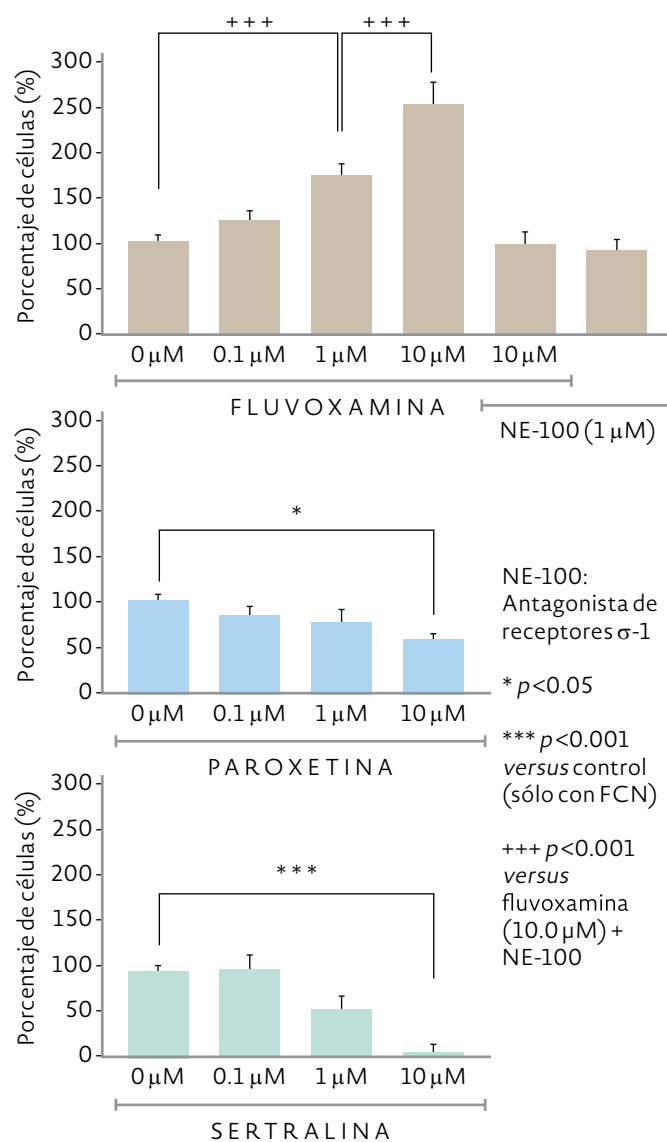
Adaptado de Cobos EJ y cols. *Curr Neuropharmacol* 2008²

FIGURA 3. ANTIDEPRESIVOS Y AFINIDAD HACIA EL RECEPTOR σ -1 A NIVEL CEREBRAL



Adaptado de Hindmarch I y Hashimoto K. *Hum Psychopharmacol* 2010¹

FIGURA 4. ANTIDEPRESIVOS Y CRECIMIENTO NEURÍTICO: FLUVOXAMINA VERSUS PAROXETINA VERSUS SERTRALINA



Adaptado de Hindmarch I y Hashimoto K. *Hum Psychopharmacol* 2010¹

receptores σ-1 a nivel cerebral tras la administración de dosis terapéuticas de fluvoxamina (50-200 mg) a 15 voluntarios sanos masculinos.¹ Asimismo, se comprobó –por tomografía por emisión de positrones– que, comparada con paroxetina 20 mg, una sola administración de fluvoxamina 200 mg disminuyó el volumen de distribución en el cerebro de [11C]-SA4503, un ligando selectivo para el receptor σ-1.¹ Esta alta afinidad hacia

el receptor σ-1 explicaría los efectos beneficiosos de fluvoxamina en modelos experimentales de psicosis, depresión, estrés, ansiedad, trastorno obsesivo-compulsivo, agresividad, memoria y aprendizaje.¹

Se ha descrito que fluvoxamina, en comparación con sertralina y paroxetina, potencia el crecimiento de neuronas inducido por el FCN en la línea celular PC-12 (**Figura 4**).¹ Dicho efecto es bloqueado en presencia de NE-100, un antagonista selectivo del receptor σ-1, demostrando que el agonismo σ-1 mejora el crecimiento neuronal inducido por el FCN y la posible participación de fluvoxamina en los mecanismos de neuroplasticidad.¹

Además, la activación crónica de estos receptores contribuye a la formación y recomposición de microdominios lipídicos de la membrana celular, con consecuencias directas en la neuroplasticidad.¹

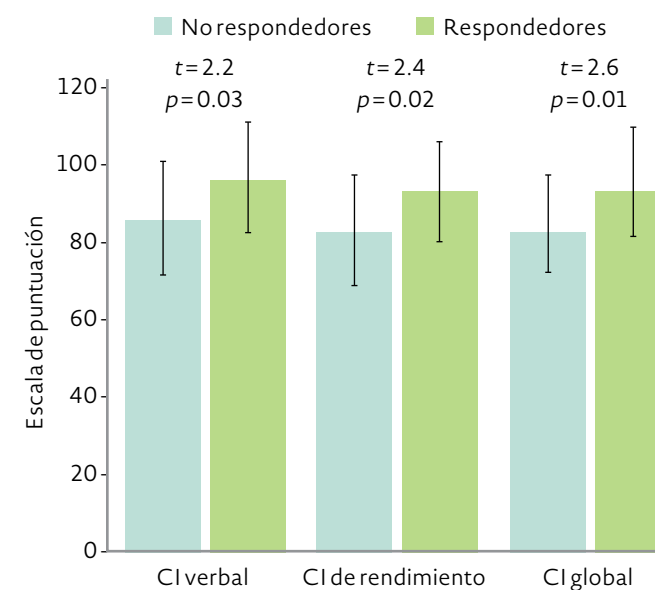
La activación de los receptores σ-1 potencia la señalización del factor neurotrófico y la diferenciación y la supervivencia celulares¹

Se ha demostrado que la presencia de un trastorno psiquiátrico puede afectar las pruebas que valoran la inteligencia –como la Escala de Inteligencia de Wechsler Revisada– mientras que los síntomas depresivos tienen gran impacto en las pruebas de rendimiento cognitivo en pacientes con trastorno del estado de ánimo.³ En la depresión, el déficit de memoria se ha relacionado con disfunciones a nivel del hipocampo, a la vez que el deterioro en las tareas de ejecución se ha vinculado con la memoria de trabajo.³ Luego de la remisión, existe cierta mejoría en el rendimiento cognitivo, aunque todavía sigue sin conocerse el curso temporal de recuperación del deterioro cognitivo y su relación con la sintomatología depresiva.³

La respuesta al tratamiento antidepresivo con fluvoxamina se correlaciona con rápida mejoría de la función cognitiva y menor incidencia de deterioro cognitivo³

Algunos estudios mencionan una mejoría de determinadas funciones cognitivas específicas posterior al tratamiento antidepresivo, como la memoria o la atención.³ En este sentido, un

FIGURA 5. COEFICIENTES DE INTELIGENCIA EN PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR LUEGO DEL TRATAMIENTO CON FLUVOXAMINA

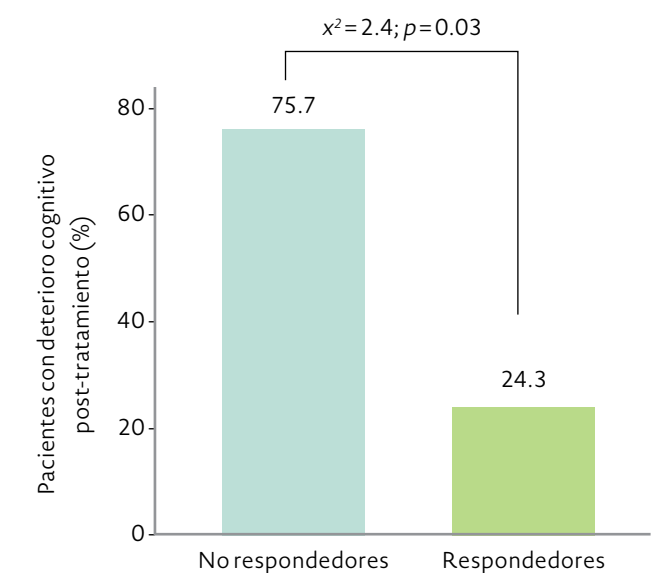


CI: Coeficiente de inteligencia

Adaptado de Mandelli L y cols. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006³

estudio llevado a cabo en 51 pacientes con episodio depresivo mayor valoró la función cognitiva mediante la Escala de Inteligencia de Wechsler Revisada y su relación con la mejoría temprana de la sintomatología depresiva durante el tratamiento con fluvoxamina.³ Todos los pacientes fueron evaluados al inicio y luego de 4 semanas de tratamiento mediante la escala de depresión de Hamilton (HAM-D) de 21 ítems.³ Luego de un período de lavado de 7 días, se inició la administración de fluvoxamina en dosis suficientes hasta alcanzar 300 mg/día al final del estudio.³ Se consideró respuesta al tratamiento a una disminución a 7 o menos puntos en HAM-D luego de finalizada la investigación.³ En base a ello, los sujetos fueron divididos en dos grupos: respondedores y no respondedores, 3 evaluándose así la capacidad de mejoría en la función cognitiva.³ Al concluir el estudio, se reportó que 66.7% de los participantes respondieron a fluvoxamina al cabo de 4 semanas de tratamiento.³ Aquellos considerados no respondedores presentaban de manera significativa mayor severidad de los síntomas depresivos en el período pretratamiento, según HAM-D (32.1 ± 6.5 versus 26.4 ± 4.2; p = 0.0004).³ Cuando se compara-

FIGURA 6. INCIDENCIA DE DETERIORO COGNITIVO EN PACIENTES CON DEPRESIÓN MAYOR LUEGO DEL TRATAMIENTO CON FLUVOXAMINA



Adaptado de Mandelli L y cols. *Psychiatry Clin Neurosci* 2006³

ron los puntajes de la escala de Wechsler y los coeficientes de inteligencia entre ambos grupos, se observó que los pacientes que respondieron al tratamiento con fluvoxamina en la semana 4 obtuvieron puntuaciones más altas que los no respondedores en la subescala de comprensión de Wechsler (9.8 ± 3.0 versus 7.1 ± 3.2; p = 0.04) y en los coeficientes de inteligencia verbal (98.0 ± 14.8 versus 87.5 ± 14.6; p = 0.03), de rendimiento (94.3 ± 13.4 versus 83.9 ± 14.4; p = 0.02), y global (97.4 ± 14.3 versus 86.4 ± 13.2; p = 0.01) (**Figura 5**).³ Las puntuaciones obtenidas en el grupo respondedor no fueron diferentes a las de la población sana (t = 1.0; df [grados de libertad] = 1.665; p = 0.32), mientras que los que no respondieron al tratamiento obtuvieron puntajes significativamente más bajos (t = 3.7; df = 1.645; p = 0.0001).³ Por otra parte, se registró menor incidencia de deterioro cognitivo entre los pacientes que respondieron al tratamiento con fluvoxamina (**Figura 6**).³

Por último, se reportó que los beneficios observados en el rendimiento intelectual se correlacionaron de manera significativa con la respuesta al tratamiento con fluvoxamina (correlación del puntaje de HAM-D post-tratamiento con el coeficien-

IMPORTANCIA DEL DETERIORO COGNITIVO EN LA DEPRESIÓN

te de inteligencia de rendimiento: coeficiente de Spearman = -0.39; $p = 0.04$) y que el puntaje obtenido en HAM-D post-tratamiento se correlacionó con la presencia de deterioro cognitivo ($t = -2.52$; $p = 0.01$).³

Otro estudio clínico de diseño doble ciego y al azar demostró que fluvoxamina mejoró significativamente el rendimiento en la prueba de sustitución de símbolos y dígitos ($p = 0.02$).¹

CONCLUSIONES

Existe cada vez más evidencia sobre la participación de los receptores σ -1 en el mecanismo de acción de algunos antidepresivos. Los ligandos del receptor σ -1, como fluvoxamina, han demostrado tener acción neuroprotectora y podrían ejercer un papel neuromodulador con implicancia en los estados de ansiedad, estrés, depresión y psicosis. Fluvoxamina es un potente agonista σ -1, que presenta ventajas particulares en el tratamiento de pacientes con trastorno depresivo mayor, una de las cuales es brindar una rápida mejoría de las capacidades cognitivas

REFERENCIAS

1. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. Hum Psychopharmacol 2010;25:193-200.
2. Cobos EJ, Entrena JM, Nieto FR, Cendán CM, Del Pozo E. Pharmacology and therapeutic potential of sigma(1) receptor ligands. Curr Neuropharmacol 2008;6:344-366.
3. Mandelli L, Serretti A, Colombo C, Florita M, Santoro A, Rossini D, Zanardi R, Smeraldi E. Improvement of cognitive functioning in mood disorder patients with depressive symptomatic recovery during treatment: an exploratory analysis. Psychiatry Clin Neurosci 2006;60:598-604.



Material exclusivo para el profesional de la salud.

FP: 05018426-F



© Copyright 2026 LatinComm S.A. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina
info@latincomm.com • www.latincomm.com

Material elaborado por el departamento de redacción médica de LatinComm S.A. a partir de los artículos científicos citados en las referencias de este material. Material diseñado con fines educativos y dirigido al cuerpo médico. Las opiniones y conclusiones expresadas en el presente material corresponden a los autores y no necesariamente reflejan las del laboratorio patrocinador. Derechos reservados. Prohibida la reproducción total o parcial por cualquier método gráfico, electrónico o mecánico, sin expreso consentimiento de los editores.

Abbott está patrocinando el presente Latest Review®. Abbott no asume ninguna responsabilidad por el contenido ni por la calidad del artículo.