



PAPEL DEL RECEPTOR SIGMA-1 EN EL DETERIORO COGNITIVO Y SU MODULACIÓN CON FLUVOXAMINA

Importancia del deterioro cognitivo en la depresión

Los trastornos depresivos deterioran diferentes aspectos de la vida del paciente, afectando las funciones físicas, mentales y sociales e incrementando el riesgo de muerte prematura. El impacto negativo de la depresión sobre el funcionamiento del individuo se debe, en parte, al deterioro de la función cognitiva. Estudios neuropsicológicos realizados en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor han reportado en forma consistente un detrimento cognitivo en las áreas de atención, memoria y funciones ejecutivas. El reconocimiento temprano y la intervención del deterioro cognitivo no sólo reduce el declive funcional del sujeto, sino que también aminora el riesgo de recaída del trastorno del ánimo. La estimulación del receptor sigma-1 ($\sigma 1$) –una chaperona ubicada en su forma inactiva en el retículo endoplásmico– podría revertir la disfunción cognitiva en pacientes con diversas enfermedades neuropsiquiátricas, como resultado de la mejoría en los procesos de neurotransmisión colinérgica y glutamatérgica. El desarrollo de ligandos del receptor $\sigma 1$ representa una herramienta atractiva para la generación de nuevos agentes antidepresivos con potenciales efectos cognitivos y neuroprotectores beneficiosos. Fluvoxamina es el agente antidepresivo con mayor afinidad por el receptor $\sigma 1$ cerebral, a tal punto que su capacidad de agonista sobre esta chaperona explica sus efectos cognitivos beneficiosos. Estudios clínicos han documentado que la toma oral de fluvoxamina disminuye el tiempo de reacción sin aumentar el riesgo de error, hallazgo que establece que este agente antidepresivo es capaz de mejorar el procesamiento de la información. Fluvoxamina es, además, capaz de revertir la atrofia cerebral y de restaurar la función cognitiva en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos.

La depresión es una afección neuropsiquiátrica de elevada prevalencia que contribuye de manera significativa a la carga global de la enfermedad en la población mundial.¹ Se estima que 350 millones de personas en el mundo padecen de trastornos depresivos, con tasas de prevalencia que oscilan entre 3.3% y 21.4%. La enfermedad depresiva, que representa una de las principales causas

de discapacidad, es un padecimiento recurrente que, por lo general, comienza en edades tempranas y reduce en forma sustancial el funcionamiento de los individuos, generando importantes costos económicos y sociales.¹ Además de la discapacidad directa producida por las manifestaciones relacionadas con el trastorno depresivo, existe una estigmatización que lleva a la discriminación de

los enfermos y sus familias, lo que genera un sufrimiento adicional al provocado de manera directa por la enfermedad.²

Los trastornos depresivos deterioran diferentes aspectos de la vida del paciente, afectando las funciones físicas, mentales y sociales e incrementando el riesgo de muerte prematura.¹ La depresión dificulta la capacidad del paciente para llevar a cabo actividades cotidianas y ge-

nera deterioro en el funcionamiento habitual y en la calidad de vida.¹ Por otro lado, la depresión presenta una alta tasa de comorbilidad con otras condiciones médicas, entre ellas ansiedad, consumo de sustancias, diabetes y enfermedades cardíacas.¹

IMPACTO DE LA DEPRESIÓN EN MÉXICO

Diversos datos epidemiológicos han revelado el impacto de los trastornos depresivos en la población mexicana. La Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica, realizada sobre la población urbana de 18-65 años de edad, documentó que los trastornos afectivos, incluida la depresión, representan, en términos de prevalencia, la tercera causa de enfermedad mental (9.1%), después de los trastornos de ansiedad (14.3%) y los trastornos por abuso de sustancias (9.2%).²

En términos de impacto socioeconómico, la depresión ocupa el primer lugar de discapacidad entre las mujeres y el noveno en el género masculino.¹ Así, los análisis recientes realizados en México documentan que la depresión produce mayor discapacidad en comparación con otras afecciones crónicas: diabetes, trastornos respiratorios, enfermedades cardíacas o artritis reumatoide, entre ellas.¹ El equipo de investigación de María del Carmen Lara Muñoz realizó un análisis de la discapacidad

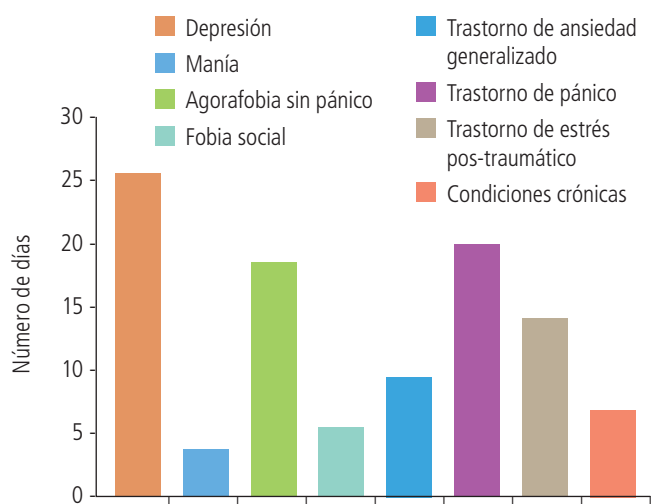
producida por trastornos afectivos y de ansiedad en la población mexicana a partir de los datos de la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica.³ De acuerdo con los resultados obtenidos en la revisión de las encuestas, los principales trastornos mentales asociados a discapacidad fueron depresión, fobia social y trastorno de estrés pos-traumático.³ La depresión fue la principal causa de días laborales perdidos, generando 25 días perdidos en los últimos 12 meses (**Figura 1**).³ El impacto de la depresión en el ámbito laboral fue varias veces superior respecto del de otras enfermedades crónicas, las cuales causaron 6.89 días perdidos en el último año.³

IMPACTO COGNITIVO DE LA DEPRESIÓN

El impacto negativo de la depresión sobre el funcionamiento del paciente se debe en buena medida al deterioro de la función cognitiva. Los individuos con depresión manifiestan con frecuencia dificultad para concentrarse, inhabilidad para llevar a cabo sus tareas habituales y olvidos.⁴ Estudios neuropsicológicos realizados en pacientes con diagnóstico de trastorno depresivo mayor han reportado en forma consistente un deterioro cognitivo en las áreas de atención, memoria y funciones ejecutivas.⁴ La mayoría de los estudios que evaluaron el impacto de la depresión sobre la falta de atención han establecido que este trastorno depresivo interfiere en mayor medida en los procesos controlados que en los automáticos.⁴ Este patrón se explica por el hecho de que los procesos automáticos no requieren de atención, a diferencia de los procesos controlados que necesitan un esfuerzo continuado y el procesamiento de la información.⁴ Roy-Byrne y cols. compararon el procesamiento de la atención en 10 pacientes con depresión mayor y 10 sujetos controles utilizando diferentes tipos opuestos de tareas cognitivas de procesos controlados.⁴ Los individuos con trastorno afectivo alcanzaron peores resultados en aquellas tareas de esfuerzo continuado, en comparación con el grupo de personas sin depresión.⁴ Hallazgos de otro estudio comparativo han confirmado que la depresión se asocia a peores resultados en tareas que requieren esfuerzo, sin que haya diferencias respecto de sujetos controles en actividades automáticas.⁴

El deterioro en la memoria en pacientes con depresión se evidencia tanto en la dificultad de recordar en el corto plazo como en la capacidad de aprender a partir de un material verbal o visoespacial.⁴ Específicamente, Pelosi y cols. valoraron el rendimiento de 14 pacientes con depresión y 14 sujetos con-

FIGURA 1. NÚMERO DE DÍAS LABORALES PERDIDOS DURANTE 1 AÑO DEBIDO A DIFERENTES ENFERMEDADES CRÓNICAS



Adaptado de Lara Muñoz MC y cols. *Salud Mental* 2007³

PAPEL DEL RECEPTOR SIGMA-1 EN EL DETERIORO COGNITIVO Y SU MODULACIÓN CON FLUVOXAMINA

troles sanos, en términos de memoria operativa de la prueba de Sternberg.⁵ En comparación con los participantes sanos, los pacientes con depresión cometieron más errores al incrementar la carga de memoria de 1 a 5 dígitos y presentaron tiempos de reacción más lentos en todos los niveles de carga de memoria.⁵

Otra manifestación del deterioro cognitivo asociado al trastorno depresivo mayor es la disminución de las funciones ejecutivas, las cuales son responsables del control de atención, flexibilidad y organización de la tarea.⁴ Mediante la utilización de una serie de ensayos neuropsicológicos en pacientes adultos con depresión moderada, Elliot y cols. detectaron deterioro de la función ejecutiva en relación con fluidez verbal, planificación y estrategia, y memoria de trabajo espacial.⁴

El deterioro cognitivo vinculado con el estado depresivo ha sido reportado en diversos metaanálisis. El análisis conjunto de 13 estudios clínicos con un total de 644 pacientes con depresión y 570 individuos sanos ha establecido que individuos con un primer episodio de depresión mayor muestran un deterioro significativo de la velocidad psicomotora, la atención, el aprendizaje visual y la memoria.⁶ En el dominio de la función ejecutiva, los pacientes con depresión mostraron peores resultados en la conmutación atencional, el rendimiento de la fluidez verbal y la flexibilidad cognitiva, en comparación con los sujetos sanos.⁶

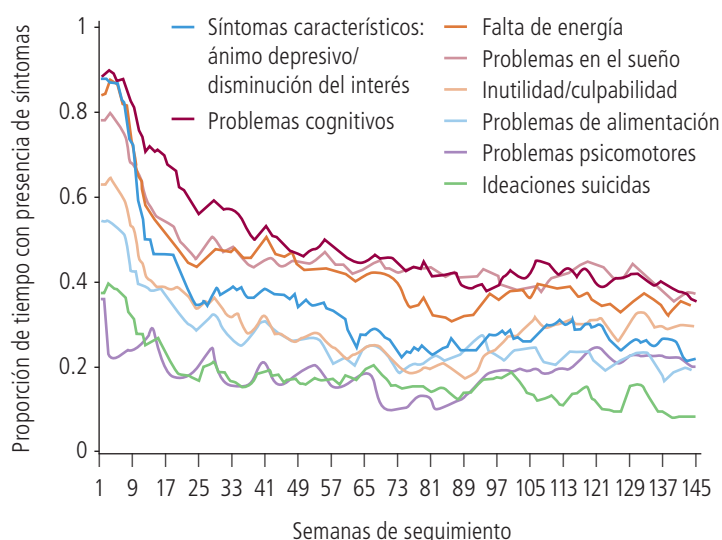
IMPORTANCIA DEL ALIVIO DEL DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A LA DEPRESIÓN

El deterioro cognitivo influye de manera negativa en la calidad de vida de pacientes con depresión en la mayor parte del tiempo, ya que persiste durante los períodos de remisión.⁷ El equipo de investigación de Conradi llevó a cabo un estudio prospectivo de 3 años de seguimiento con la finalidad de establecer la presencia de diferentes manifestaciones durante episodios de depresión y períodos de remisión en 267 pacientes con diagnóstico de depresión.⁸ A lo largo del período de seguimiento de 145 semanas, los problemas cognitivos, junto con la falta de energía y los problemas del sueño, fueron las manifestaciones más prevalentes de la depresión (**Figura 2**).⁸ En especial, los problemas cognitivos se detectaron durante 66% del período de seguimiento del estudio, e inclusive se hicieron evidentes durante casi la totalidad del episodio de depresión mayor (94%).⁸ Los autores reportaron, además, que los pacientes con diagnóstico de depresión mayor presentan trastornos cognitivos durante casi la mitad del tiempo de remisión (44%).⁸ Otros estudios han detectado la presencia de déficits de la función ejecutiva y del aprendizaje verbal, aparte de otros tipos de problemas de memoria durante períodos de eutimia en pacientes adultos jóvenes.⁷ Por otro lado, la severidad de la disfunción cognitiva durante el período entre episodios de depresión muestra una relación directa con el número de eventos previos.⁷

El deterioro cognitivo cumple un papel central en la recuperación del paciente desde un episodio de depresión.⁷ Los déficits neurocognitivos alteran el funcionamiento diario de la persona depresiva de diferentes maneras, afectando la posibilidad de obtener y mantener el trabajo, el rendimiento escolar, el progreso y la productividad académica.⁷ También perjudica la capacidad para enfrentar los efectos deletéreos de la enfermedad y dificulta sostener las relaciones sociales y familiares.⁷

Teniendo en cuenta que los déficits cognitivos influyen de manera profunda en la respuesta terapéutica, el riesgo de recaída, la funcionalidad y la calidad de vida, la mejoría en la cog-

FIGURA 2. DURACIÓN DE DIFERENTES MANIFESTACIONES DE LA DEPRESIÓN A LO LARGO DE 3 AÑOS DE SEGUIMIENTO DE PACIENTES CON DEPRESIÓN



Adaptado de Conradi HJ y cols. *Psychol Med* 2011⁸

nición constituye uno de los objetivos centrales del tratamiento de la depresión. El reconocimiento temprano y la intervención del deterioro cognitivo no sólo reduce el declive funcional del paciente, sino que también aminora el riesgo de recaída del trastorno del ánimo.⁷

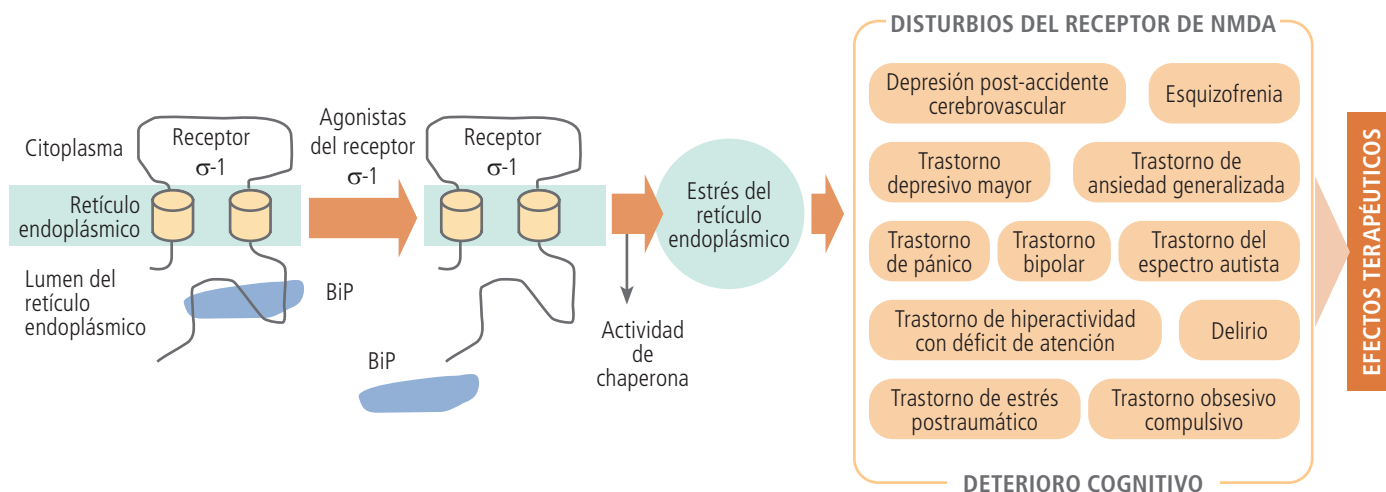
PAPEL DEL RECEPTOR SIGMA-1 EN EL DETERIORO COGNITIVO

En los últimos años, se han registrado avances en el conocimiento de los mecanismos involucrados en el deterioro cognitivo asociado a las enfermedades neuropsiquiátricas. La neurotransmisión colinérgica y glutamatérgica juega un papel crucial en la memoria y la función cognitiva.^{9,10} Las neuronas colinérgicas del cerebro anterior en el núcleo basal magnocelular inervan la corteza cerebral, el complejo amigdalóide y el hipocampo, centros esenciales en los procesos de aprendizaje y memoria.⁹ Los pacientes con enfermedad de Alzheimer u otras demencias relacionadas exhiben una degeneración severa de las neuronas colinérgicas, con la consecuente disminución de la neurotransmisión y el desarrollo de déficit cognitivo.⁹ El lugar del sistema colinérgico en la disfunción cognitiva se sostiene, además, por el hecho de que la administración de antagonistas muscarínicos –como escopolamina– en animales de laboratorio o voluntarios sanos, resulta en deficiencias notables de la función de memoria, semejantes a la reportadas en la en-

fermedad de Alzheimer.⁹ Por otro lado, fármacos que aumentan la neurotransmisión colinérgica –como los inhibidores de la acetilcolinesterasa tacrina, rivastigmina y galantamina– han demostrado mejorar temporariamente la función de la memoria en pacientes con demencia.⁹

La neurotransmisión glutamatérgica tiene una función central en el desarrollo cerebral, regulando la migración y la diferenciación neuronales, la génesis de axones y la supervivencia de las neuronas.¹¹ La activación del receptor de NMDA regula la plasticidad neuronal, siendo importante en los procesos de aprendizaje y memoria.¹² El ingreso de calcio resultante de la activación del receptor de NMDA desencadena la fosforilación de la cinasa dependiente de calmodulina (CaMK) y el elemento de unión de respuesta cAMP (CREB, *cyclic AMP response element binding protein*), y estimula la transmisión de genes requeridos para la potenciación a largo plazo, procesos que constituyen la base molecular de la neuroplasticidad y la formación de la memoria.¹³ Estudios llevados a cabo en animales de laboratorio han establecido que la pérdida de memoria y el declive cognitivo asociado al envejecimiento está relacionado con una reducción de la potenciación a largo plazo dependiente del receptor de NMDA en el hipocampo de ratas.¹³ Por otra parte, múltiples líneas de evidencia sugieren que alteraciones de la neurotransmisión glutamatérgica a través del receptor de NMDA precipitan el deterioro cognitivo asociado a esquizofrenia y depresión mayor.¹⁴

FIGURA 3. PAPEL DEL RECEPTOR $\Sigma 1$ EN EL DETERIORO COGNITIVO



Adaptado de Hashimoto K. *J Pharmacol Sci* 2015¹⁰

PAPEL DEL RECEPTOR SIGMA-1 EN EL DETERIORO COGNITIVO Y SU MODULACIÓN CON FLUVOXAMINA

Recientemente, se ha revelado el papel del receptor sigma-1 ($\sigma 1$), una proteína ubicada en la interfaz entre el retículo endoplásmico y la mitocondria, sobre la actividad de diferentes sistemas de neurotransmisión. El receptor $\sigma 1$ presenta actividad de chaperona única en el sistema nervioso central y su función está involucrada tanto en la fisiopatología de enfermedades neuropsiquiátricas como en el mecanismo de acción de algunos agentes terapéuticos.¹⁰ En su estado inactivo, el receptor $\sigma 1$ forma un complejo con otra chaperona (BIP, *binding immunoglobulin protein*), que es disociado ante la presencia de un agonista del receptor $\sigma 1$ y trasladado hacia el retículo endoplásmico y el plasmalema.^{10,15} En el retículo endoplásmico, el receptor $\sigma 1$ potencia la movilización del calcio intracelular actuando como sensor o modulador de la vía de señalización.¹⁶ A su vez, la ocupación de receptores $\sigma 1$ por agonistas provoca la traslocación del receptor hacia la membrana plasmática de la neurona, en donde la chaperona regula canales iónicos y otros receptores, modificando la liberación de neurotransmisores, entre ellos dopamina, glutamato, serotonina, noradrenalina y acetilcolina.¹⁶ Otras funciones neuronales importantes descritas para el receptor $\sigma 1$ incluyen la regulación de la señalización asociada al factor neurotrófico, la acción anti-apoptótica y la promoción de la diferenciación neuronal, la formación de neuritas y la mielinización de oligodendrocitos.¹⁶

La estimulación del receptor $\sigma 1$ podría revertir la disfunción cognitiva en pacientes con diferentes enfermedades neuropsiquiátricas como resultado de la mejoría en los procesos de la neurotransmisión colinérgica y glutamatérgica.¹⁷ Diferentes estudios *in vitro* e *in vivo* han establecido que el receptor $\sigma 1$ es capaz de modular la función del receptor de NMDA.¹⁸ Martina y cols. han establecido que agonistas del receptor $\sigma 1$ pueden aumentar la respuesta a NMDA y la potenciación de largo plazo debido al bloqueo de canales de potasio de baja conductancia activados por calcio (canales SK).¹⁸ Respecto de la neurotransmisión colinérgica, experimentos en animales de laboratorio han documentado que la estimulación del receptor $\sigma 1$ incrementa la concentración extracelular de acetilcolina en la corteza frontal y el hipocampo, sin generar cambios en el núcleo estriado.⁹ Al facilitar la actividad del sistema colinérgico en estas regiones cerebrales, la activación del receptor $\sigma 1$ puede aliviar el deterioro cognitivo asociado a la disfunción colinérgica.⁹

Teniendo en cuenta el papel del receptor $\sigma 1$ en diferentes funciones neuronales, alteraciones en esta chaperona contribuirían a diferentes trastornos cerebrales, incluyendo amnesia, depresión, accidente cerebrovascular, enfermedad de Alzhei-

mer, deterioro cognitivo asociado al envejecimiento, dolor neuropático y adicción a sustancias.¹⁵ Diversos estímulos, como el estrés oxidativo, la inflamación, los disturbios en la homeostasis del calcio y el incremento de la expresión de proteínas con plegado defectuoso, pueden generar estrés en el retículo endoplásmico, resultado de la acumulación de proteínas desplegadas.¹⁰ El estrés en el retículo endoplásmico se relaciona con alteraciones en el receptor de NMDA y trastorno cognitivo en distintos desórdenes neuropsiquiátricos (**Figura 3**).¹⁰ Así, el desarrollo de ligandos del receptor $\sigma 1$ constituye una estrategia atractiva para la generación de nuevos agentes antidepresivos con potenciales efectos cognitivos y neuroprotectores beneficiosos.¹⁶

FLUVOXAMINA: INTERACCIÓN CON EL RECEPTOR $\sigma 1$ Y EFECTOS COGNITIVOS

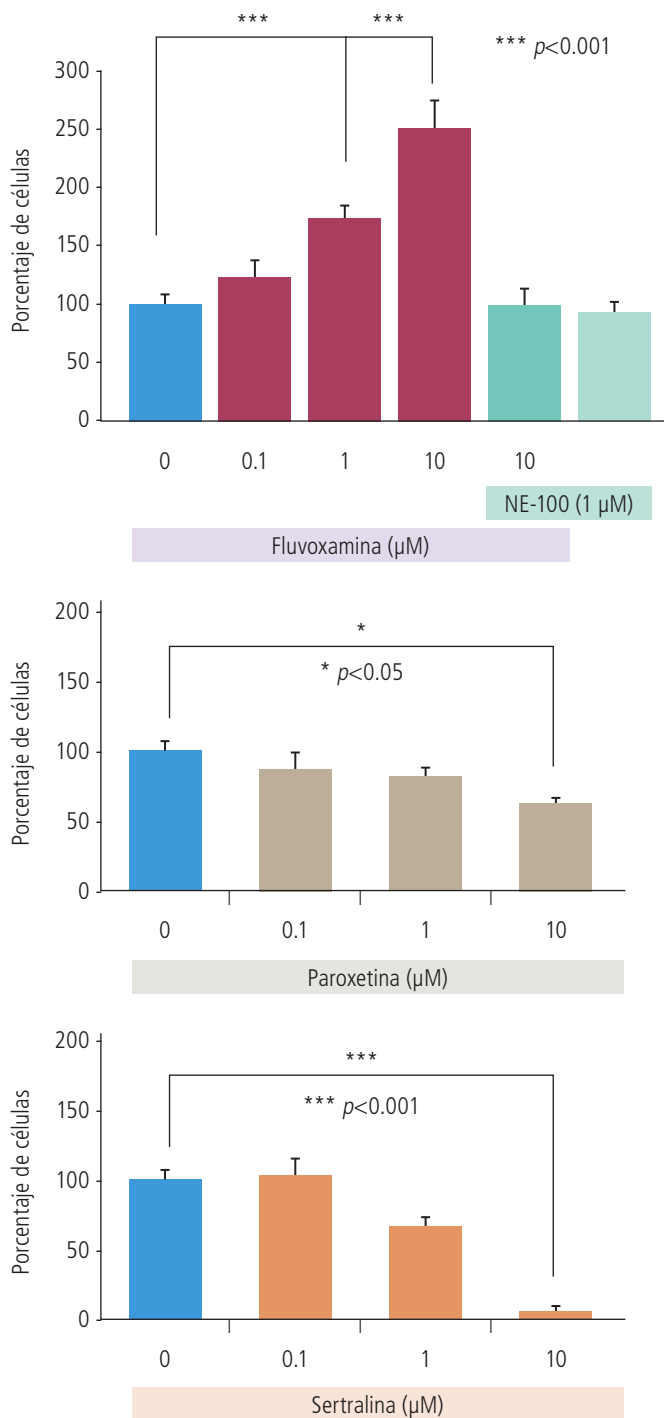
Diferentes fármacos psicotrópicos han demostrado propiedades de agonista sobre la chaperona $\sigma 1$. Entre los diversos agentes antidepresivos, fluvoxamina se destaca por su alta afinidad por el receptor $\sigma 1$ establecida en estudios realizados en cerebros de rata (**Tabla**).¹⁷ La elevada tasa de ocupación de receptores $\sigma 1$ cerebrales con fluvoxamina fue confirmada en estudios realizados en sujetos sanos.¹⁷ Mediante tomografía de

TABLA. AFINIDAD DE DIFERENTES AGENTES ANTIDEPRESIVOS POR EL RECEPTOR $\Sigma 1$

Fármaco	Constante de afinidad (Ki, nM)		Relación Ki (σ2/σ1)
	σ1	σ2	
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)			
Fluvoxamina	36	8439	234
Sertralina	57	5297	93
S(+)-fluoxetina	120	5480	46
(±)-fluoxetina	240	16100	68
Citalopram	292	5410	19
Paroxetina	1893	22870	12
Antidepresivos tricíclicos			
Imipramina	343	2107	6
Desipramina	1987	11430	6

Adaptado de Hindmarch I y Hashimoto K. *Hum Psychopharmacol* 2010¹⁷

FIGURA 4. EFECTO DE DIFERENTES ISRS SOBRE EL CRECIMIENTO DE NEURITAS INDUCIDO POR EL FACTOR DE CRECIMIENTO NERVIOSO



Adaptado de Hindmarch I y Hashimoto K.
Hum Psychopharmacol 2010¹⁷

emisión de positrones, Ishikawa demostró que la administración de una única dosis de fluvoxamina 200 mg, a diferencia de paroxetina 20 mg, es capaz de reducir la distribución cerebral de [¹¹C]SA4503 –ligando selectivo del receptor $\sigma 1$.¹⁷ En igual sentido, estudios de imágenes adicionales han establecido que fluvoxamina se une en forma dosis-dependiente a la chaperona $\sigma 1$ en todas las regiones cerebrales, incluidos corteza frontal, corteza parietal, corteza occipital, cabeza del núcleo caudado, tálamo y cerebelo.¹⁷

Diversos estudios preclínicos han establecido que la activación del receptor $\sigma 1$ por fluvoxamina se asocia a potenciales efectos beneficiosos en enfermedades neuropsiquiátricas relacionadas con el estrés del retículo endoplásmico. El equipo de investigación de Omi y cols. ha reportado que el tratamiento de células de neuroblastoma induce la expresión del receptor $\sigma 1$, previniendo la muerte de células neuronales producida por estrés del retículo endoplásmico.¹⁹ Inclusive, el incremento de la resistencia al estrés del retículo endoplásmico generado por fluvoxamina redujo el área infartada en un modelo experimental de isquemia cerebral focal, lo que demuestra el potencial efecto neuroprotector de este ISRS.¹⁹

La interacción de fluvoxamina con el receptor $\sigma 1$ explica, además, la capacidad de este agente antidepressivo para prevenir el deterioro cognitivo en un modelo experimental inducido por la administración repetida de fenciclidina (PC), un antagonista del receptor de NMDA.²⁰ Los investigadores establecieron que la aplicación de fenciclidina 10 mg/kg durante 10 días genera deterioro cognitivo en ratones, evidenciado por la prueba de reconocimiento de nuevos objetos. Mientras que paroxetina no exhibió efectos pro-cognitivos, la administración de fluvoxamina 20 mg/kg durante 2 semanas fue capaz de mejorar el déficit cognitivo inducido por el antagonista del receptor de NMDA.²⁰ Otro hallazgo de suma relevancia resultó el hecho de que los efectos beneficiosos de fluvoxamina en este modelo experimental fueron antagonizados por la coadministración del antagonista de $\sigma 1$ selectivo NE-100.²⁰ Estos datos preliminares sugieren que fluvoxamina aporta beneficios adicionales en el tratamiento de la depresión a través del alivio del deterioro cognitivo propio de este trastorno del ánimo.²⁰

En otro estudio *in vitro*, fluvoxamina ha demostrado incrementar de manera concentración-dependiente el crecimiento de neuritas generado por la exposición de células PC12 al factor de crecimiento nervioso. Los efectos neuroprotectores de fluvoxamina fueron bloqueados en forma íntegra por el agregado de NE-100, confirmando la participación de la activación

PAPEL DEL RECEPTOR SIGMA-1 EN EL DETERIORO COGNITIVO Y SU MODULACIÓN CON FLUVOXAMINA

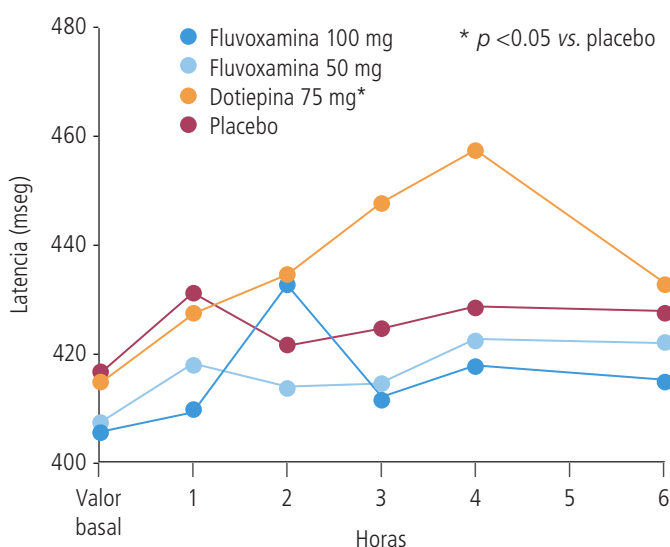
del receptor σ_1 en el incremento del crecimiento de neuritas promovido por el ISRS (**Figura 4**). Por el contrario, ni sertralina ni paroxetina exhibieron un efecto positivo sobre la neuroplasticidad, en términos de incremento de crecimiento de neuritas (**Figura 4**).¹⁷

EFFECTOS CLÍNICOS DE FLUVOXAMINA SOBRE LA FUNCIÓN COGNITIVA

Además de la evidencia preclínica, estudios clínicos han detectado que el tratamiento con fluvoxamina mejora el procesamiento de la información en sujetos sanos. El tiempo de reacción es un aspecto importante en diversas actividades calificadas de la vida diaria, teniendo en cuenta que muchas funciones requieren de una respuesta rápida y coordinada.²¹ Así, el tiempo de reacción de elección cuantifica la velocidad psicomotora, que refleja aquellos aspectos de la depresión relacionados con el retraso en el movimiento y el pensamiento.²¹ Utilizando esta prueba psicométrica, Hindmarch estableció que el tratamiento con amitriptilina y dotiepin se asocia a aumento en la latencia del tiempo de reacción de aproximadamente 100-110 mseg.²¹ En cambio, la toma oral de fluvoxamina 50 mg o 100 mg mejoró el tiempo de reacción, en comparación con el uso de placebo (**Figura 5**), sugiriendo que este ISRS con acción agonista sobre el receptor σ_1 mejora el rendimiento cognitivo.^{21,22} Sin embargo, el tiempo de reacción no sólo depende de la eficiencia del procesamiento, sino también de la estrategia adoptada por los sujetos, por lo que resulta necesario establecer que la reducción de la latencia de reacción no se ve acompañada por un incremento en la tasa de error.²²

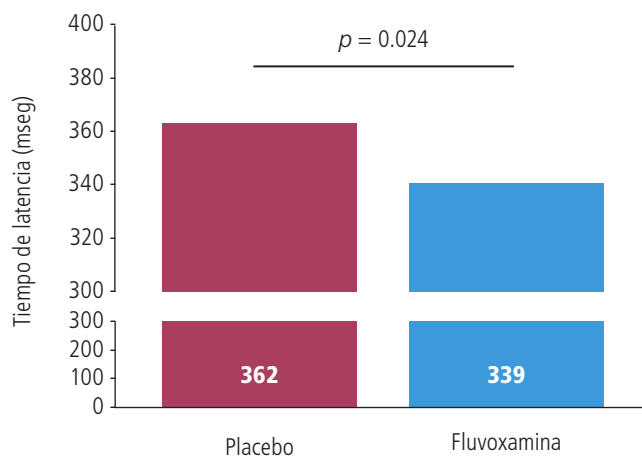
Teniendo en cuenta que el número de errores presenta una relación inversa con el tiempo de reacción, el grupo de investigación de Thierry Hasbroucq evaluó si la reducción del tiempo de reacción inducida por fluvoxamina se debe a una mejora en el procesamiento de la información en sí misma o a la adopción de una estrategia propensa a errores.²² El estudio, de diseño cruzado, a doble-ciego y al azar, incluyó voluntarios sanos que recibieron una dosis oral única de fluvoxamina o placebo y fueron sometidos a una prueba de reacción de dos elecciones, en la cual la intensidad de los estímulos, la compatibilidad estímulo-respuesta y el repertorio de respuestas fueron manipulados por los investigadores.²² Los hallazgos del estudio establecieron que el tratamiento con fluvoxamina disminuyó de manera significativa la latencia del tiempo de reacción sin disminuir la exactitud de las respuestas (**Figura 6**). Inclusive, la

FIGURA 5. LATENCIA EN EL TIEMPO DE REACCIÓN: FLUVOXAMINA VERSUS PLACEBO VERSUS DOTIEPINA



Adaptado de Hindmarch I. *Int Clin Psychopharmacol* 1995²¹

FIGURA 6. TIEMPO DE REACCIÓN EN VOLUNTARIOS SANOS EN LA PRUEBA DE REACCIÓN DE DOS ELECCIONES: FLUVOXAMINA VERSUS PLACEBO



Adaptado de Hasbroucq T y cols. *Neurosci Lett* 1997²²

tasa de error fue numéricamente inferior luego de la toma oral de fluvoxamina, en comparación con la administración de placebo (1.88% versus 2.39%).²² Estos hallazgos documentan que fluvoxamina es capaz de mejorar el procesamiento de la información sin aumentar el riesgo de error.

CONCLUSIONES

La depresión mayor se asocia a un deterioro cognitivo en las áreas de atención, memoria y funciones ejecutivas que impacta de manera negativa en las relaciones sociales y laborales, y afecta la calidad de vida. Alteraciones en la neurotransmisión colinérgica y glutamatérgica constituyen los componentes centrales involucrados en los problemas cognitivos relacionados con el trastorno depresivo. La estimulación del receptor σ_1 podría revertir la disfunción cognitiva en pacientes con diversas enfermedades neuropsiquiátricas como resultado de la mejoría en los procesos de neurotransmisión colinérgica y glutamatérgica. Estudios preclínicos y clínicos han evidenciado que fluvoxamina, producto de su alta afinidad y su elevada tasa de ocupación del receptor σ_1 , es capaz de revertir la atrofia cerebral y restaurar la función cognitiva en pacientes con trastornos neuropsiquiátricos.

REFERENCIAS

1. Berenzon S, Lara MA, Robles R, Medina-Mora ME. Depression: state of the art and the need for public policy and action plans in Mexico. *Salud Pública Mex* 2013;55:74-80.
2. Belló M, Puentes-Rosas E, Medina-Mora ME, Lozano R. Prevalence and diagnosis of depression in Mexico. *Salud Pública Mex* 2005;47 (Suppl 1):S4-S11.
3. Lara Muñoz MC, Medina-Mora ME, Borges G, Zambrano J. Social cost of mental disorders: disability and work days lost. Results from the Mexican Survey of Psychiatric Epidemiology. *Salud Mental* 2007;30:4-11.
4. Goodale EP. Síntomas cognitivos de la depresión. *Revista de Toxicomanías* 2007;50:13-15.
5. Pelosi L, Slade T, Blumhardt LD, Sharma VK. Working memory dysfunction in major depression: an event-related potential study. *Clin Neurophysiol* 2000;111:1531-1543.
6. Trivedi MH, Greer TL. Cognitive dysfunction in unipolar depression: implications for treatment. *J Affect Disord* 2014;152-154:19-27.
7. Gonda X, Pompili M, Serafini G, Carvalho AF, Rihmer Z, Dome P. The role of cognitive dysfunction in the symptoms and remission from depression. *Ann Gen Psychiatry* 2015;14:27.
8. Conradi HJ, Ormel J, de Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: a 3-year prospective study. *Psychol Med* 2011;41:1165-1174.
9. van Waarde A, Ramakrishnan NK, Rybczynska AA, Elsinga PH, Ishiwata K, Nijholt IM, y cols. The cholinergic system, sigma-1 receptors and cognition. *Behav Brain Res* 2011;221:543-554.
10. Hashimoto K. Activation of sigma-1 receptor chaperone in the treatment of neuropsychiatric diseases and its clinical implication. *J Pharmacol Sci* 2015;127:6-9.
11. Hashimoto K. Emerging role of glutamate in the pathophysiology of major depressive disorder. *Brain Res Rev* 2009;61:105-123.
12. Collingridge GL, Volianskis A, Bannister N, France G, Hanna L, Mercier M, y cols. The NMDA receptor as a target for cognitive enhancement. *Neuropharmacology* 2013;64:13-26.
13. Lin CH, Huang YJ, Lin CJ, Lane HY, Tsai GE. NMDA neurotransmission dysfunction in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 2014;20:5169-5179.
14. Niitsu T, Iyo M, Hashimoto K. Sigma-1 receptor agonists as therapeutic drugs for cognitive impairment in neuropsychiatric diseases. *Curr Pharm Des* 2012;18:875-883.
15. Kourrich S, Su TP, Fujimoto M, Bonci A. The sigma-1 receptor: roles in neuronal plasticity and disease. *Trends Neurosci* 2012;35:762-771.
16. Stahl SM. The sigma enigma: can sigma receptors provide a novel target for disorders of mood and cognition? *J Clin Psychiatry* 2008;69:1673-1674.
17. Hindmarch I, Hashimoto K. Cognition and depression: the effects of fluvoxamine, a sigma-1 receptor agonist, reconsidered. *Hum Psychopharmacol* 2010;25:193-200.
18. Martina M, Turcotte ME, Halman S, Bergeron R. The sigma-1 receptor modulates NMDA receptor synaptic transmission and plasticity via SK channels in rat hippocampus. *J Physiol* 2007;578:143-157.
19. Omi T, Tanimukai H, Kanayama D, Sakagami Y, Tagami S, Okochi M, y cols. Fluvoxamine alleviates ER stress via induction of Sigma-1 receptor. *Cell Death Dis* 2014;5:e1332.
20. Hashimoto K, Fujita Y, Iyo M. Phencyclidine-induced cognitive deficits in mice are improved by subsequent subchronic administration of fluvoxamine: role of sigma-1 receptors. *Neuropsychopharmacology* 2007;32:514-521.
21. Hindmarch I. The behavioural toxicity of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;9 (Suppl 4):13-17.
22. Hasbroucq T, Rihet P, Blin O, Possamai CA. Serotonin and human information processing: fluvoxamine can improve reaction time performance. *Neurosci Lett* 1997;229:204-208.



Material exclusivo para el profesional de la salud.

FP: 05018326-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.