



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

Revisión bibliográfica sobre el papel de la Vortioxetina en el manejo del deterioro cognitivo en la depresión mayor

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

Autor: Sofía Antón Ruiz

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: María Salud García Gutiérrez

CONTENIDO

1.	RESUMEN	2
2.	INTRODUCCIÓN	3
	A. EPIDEMIOLOGÍA	3
	B. CLASIFICACIÓN	5
	C. TRATAMIENTOS ACTUALES	6
	I. TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO O NO FARMACOLÓGICO	6
	II. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	8
	D. IMPORTANCIA DEL DETERIORO COGNITIVO EN MDD	10
	E. SITUACIÓN ACTUAL DEL ABORDAJE FARMACOLÓGICO DEL DETERIORO COGNITIVO EN MDD13	
3.	OBJETIVOS	14
4.	MATERIALES Y MÉTODOS	15
5.	RESULTADOS	19
	I. HISTORIA	19
	II. MECANISMO DE ACCIÓN	19
	III. INDICACIONES Y EFICACIA	19
	IV. EFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD	20
	V. POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO	21
	VI. VORTIOXETINA Y DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A MDD	22
	VII. SEGURIDAD SEGÚN IPT	33
	VIII. ESTUDIO DEL GRADO DE CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS DE USO ESTABLECIDOS PARA LA VORTIOXETINA	35
6.	DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES	38
	F. BIBLIOGRAFÍA	40

1. RESUMEN

Objetivo: revisar la literatura existente que correlacione la potencial utilidad terapéutica de la vortioxetina en el manejo del deterioro cognitivo en la depresión mayor.

Métodos: análisis de los trabajos recuperados mediante revisión sistemática de las bases de datos bibliográficas MEDLINE (vía Pubmed), EMBASE y COCHRANE. Se consideró adecuado el uso de los descriptores “Major Depressive Disorder”, “Cognitive Dysfunction” y “Vortioxetine”, utilizando los filtros “Humans”, y “Adult:19+ years”. La fecha de búsqueda fue marzo de 2020.

Resultados: al aplicar los criterios de inclusión y exclusión, se obtuvieron un total de 16 artículos, provenientes de las bases de datos (Pubmed, Scopus) y de referencias bibliográficas.

Conclusiones: la vortioxetina es un fármaco antidepresivo de reciente comercialización con un perfil de actividad multimodal sobre los receptores serotoninérgicos. Su mecanismo de acción supone una diferencia con respecto a los actualmente disponibles y podría representar una potencial ventaja terapéutica sobre el deterioro cognitivo que acompaña al episodio depresivo mayor (MDD). Sin embargo, los resultados no permiten claramente atribuirle un efecto específico distinto al propio como antidepresivo ejercido por otros medicamentos ISRS.

Palabras clave: depresión mayor, vortioxetina, deterioro cognitivo.

2. INTRODUCCIÓN

La depresión mayor es un trastorno del estado de ánimo. Se presenta cuando los sentimientos de tristeza, pérdida, ira o frustración interfieren con la vida diaria durante un largo período de tiempo. **También cambia la manera en la que funciona el cuerpo**, dando lugar a alteraciones del sueño, cansancio y falta de energía, falta de apetito o problemas de concentración, entre otros.

A. EPIDEMIOLOGÍA

La depresión mayor es un grave problema de salud pública con un elevado impacto a nivel sanitario y social, tanto por su alta prevalencia como por asociarse con elevadas tasas de disfuncionalidad y mortalidad, representando a su vez un gran coste económico.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la depresión afecta a unos 121 millones de personas a nivel mundial. En el proyecto “Grand Challenges in global mental health” se considera que la depresión unipolar o depresión mayor es la mayor causa de discapacidad mundial con 65,5 millones de años de vida potencialmente perdidos (DAYL), siendo de 10 millones en países desarrollados y 55,5 millones en países en vías de desarrollo¹. **Se prevé que en el año 2050 sea la segunda causa de morbilidad mundial².**

Además, influyen diferentes factores sociodemográficos¹:

- Edad: la edad media de inicio de la depresión se sitúa a principios de la edad adulta y es inferior en mujeres que en varones.
- Sexo: existe una clara e importante asociación entre el sexo femenino y la depresión mayor.
- Estado civil: los estudios epidemiológicos han hallado que la depresión es más frecuente entre solteros y divorciados que entre las personas casadas.
- Nivel económico: se ha correlacionado una posición socioeconómica baja con aumento de las tasas de depresión.
- Grupo étnico y cultural: no hay una relación tan clara como la que había con los anteriores factores, por lo que se precisan nuevos estudios.

- Residencia urbana o rural: se dispone de datos poco homogéneos, aunque la mayoría apunta a que la depresión es menos frecuente en el ámbito rural que en el urbano.

El proyecto **ESEMeD-España**³ es un estudio epidemiológico sobre los trastornos mentales en nuestro país. Según esta encuesta personal domiciliaria, realizada a una muestra representativa de la población española mayor de 18 años de 5473 individuos, el trastorno depresivo mayor presenta una edad media de aparición a partir de los 40 años.

Presenta una **prevalencia-año** en hombres del 2,15% (IC95%=1,45-2,86) mientras que en mujeres es del 5,62% (IC95%=4,66-5,59). La prevalencia-año total en la población es del 3,96% (IC95%=3,34-4,59).

En cuanto a la **prevalencia-vida**, es del 6,29% en varones (IC95%=5,10-7,48), en mujeres 14,47% (IC95%=13,03-15,90) y una prevalencia-vida en la población general de 10,55% (IC95%=9,57-11,54).

Figura 1. Prevalencia-vida y prevalencia-año de los principales trastornos mentales siguiendo los criterios del *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV)*³. Datos ponderados a la población española.

	Prevalencia-año						Prevalencia-vida					
	Varón		Mujer		Total		Varón		Mujer		Total	
	Prevalencia (%)	IC del 95%	Prevalencia (%)	IC del 95%	Prevalencia (%)	IC del 95%	Prevalencia (%)	IC del 95%	Prevalencia (%)	IC del 95%	Prevalencia (%)	IC del 95%
Trastornos del estado de ánimo												
Episodio depresivo mayor	2,15	1,45-2,86	5,62	4,66-6,59	3,96	3,34-4,59	6,29	5,10-7,48	14,47	13,03-15,90	10,55	9,57-11,54
Distimia	0,52	0,22-0,81	2,38	1,69-3,07	1,49	1,10-1,88	1,85	1,22-2,48	5,29	4,32-6,27	3,65	3,06-4,24
Cualquier trastorno del estado de ánimo	2,33	1,61-3,04	6,25	5,20-7,30	4,37	3,71-5,04	6,71	5,49-7,93	15,85	14,34-17,36	11,47	10,45-12,49
Trastornos de ansiedad												
Trastorno de ansiedad generalizada	0,44	0,11-0,78	1,18	0,81-1,56	0,50	0,30-0,70	1,15	0,64-1,66	2,57	1,99-3,16	1,89	1,49-2,29
Fobia social	0,57	0,13-1,00	0,64	0,32-0,95	0,60	0,33-0,87	1,06	0,51-1,61	1,28	0,83-1,73	1,17	0,81-1,54
Fobia específica	1,19	0,68-1,70	4,20	3,23-5,16	3,60	2,82-4,38	2,32	1,60-3,05	6,54	5,38-7,69	4,52	3,82-5,23
Trastorno de estrés postraumático	0,25	0,02-0,48	0,94	0,50-1,39	0,50	0,30-0,70	1,06	0,00-2,2	2,79	1,71-3,87	1,95	1,18-2,73
Agorafobia	0,15	0,02-0,29	0,60	0,26-0,95	0,30	0,10-0,50	0,47	0,08-0,86	0,76	0,39-1,14	0,62	0,36-0,89
Trastorno de angustia	0,38	0,14-0,63	0,98	0,60-1,36	0,60	0,40-0,80	0,95	0,53-1,37	2,39	1,76-3,02	1,70	1,32-2,09
Cualquier trastorno de ansiedad	2,53	1,74-3,31	7,61	6,41-8,80	6,20	4,63-7,77	5,71	4,57-6,85	12,76	11,24-14,29	9,39	8,41-10,37
Trastorno de alcohol	1,38	0,78-1,99	0,05	0,00-0,13	0,69	0,40-0,98	6,38	5,16-7,61	0,95	0,51-1,39	3,55	2,91-4,19
Trastorno por dependencia	0,18	0,00-0,45	0,02	0,00-0,07	0,10	0,00-0,23	1,01	0,47-1,54	0,17	0,03-0,30	0,57	0,30-0,84
Trastorno por abuso de alcohol												
Cualquier trastorno por consumo de alcohol	1,38	0,78-1,99	0,05	0,00-0,12	0,69	0,40-0,98	6,47	5,23-7,71	0,96	0,52-1,40	3,60	2,95-4,25
Cualquier trastorno mental	5,25	4,17-6,33	11,44	10,02-12,86	8,48	7,53-9,42	15,67	13,86-17,48	22,93	21,09-24,78	19,46	18,09-20,82

El estudio también indica que aproximadamente 1 de cada 5 personas entrevistadas presentó un trastorno mental en algún momento de su vida, siendo los trastornos más frecuentes el episodio depresivo mayor, la fobia específica, la distimia y el abuso de alcohol, con una prevalencia-vida que oscila entre el 3,5% y el 10,5%. En cuanto a la prevalencia-año,

casi un 8,5% de la población ha presentado algún trastorno mental en el último año, siendo, otra vez, la depresión mayor y la fobia específicas las más frecuentes.

B. CLASIFICACIÓN

El **DSM**, Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales, editado por la *American Psychiatric Association* (APA), consiste en un sistema de clasificación de los trastornos mentales que proporciona descripciones claras de las categorías diagnósticas, con el fin de que los clínicos e investigadores de las ciencias de la salud puedan diagnosticar, estudiar e intercambiar información y tratar los distintos trastornos. La edición vigente es la quinta, conocida como V. Según el DSM-V⁴ hay 4 criterios para la identificación de la depresión mayor en un paciente (Anexo).

Por otro lado, existe también la clasificación **CIE-10**, la cual utiliza diez síntomas depresivos (Anexo) y divide el cuadro depresivo en leve, moderado y grave (con o sin síntomas psicóticos) en los que siempre deben estar presentes al menos dos de los tres síntomas considerados típicos de la depresión (ánimo depresivo, pérdida de interés y de capacidad para disfrutar, aumento de la fatigabilidad, y al menos, durante 2 semanas. En función de la sintomatología, se puede clasificar en:

- **Episodio depresivo leve:** presentes 2 o 3 síntomas del criterio B. La persona suele ser apta para continuar con la mayoría de sus actividades.
- **Episodio depresivo moderado:** presentes 2 síntomas del criterio B y síntomas del criterio C hasta sumar un total de 6 síntomas. La persona tendrá dificultades para seguir con su vida cotidiana.
- **Episodio depresivo grave:** presentes los 3 síntomas del criterio B y síntomas del criterio C, con un mínimo de 8 síntomas. Puede presentar sintomatología somática importante como síntomas psicóticos, dentro de los cuales encontramos alucinaciones, delirios congruentes o no con el estado de ánimo, retardo psicomotor o estupor grave.

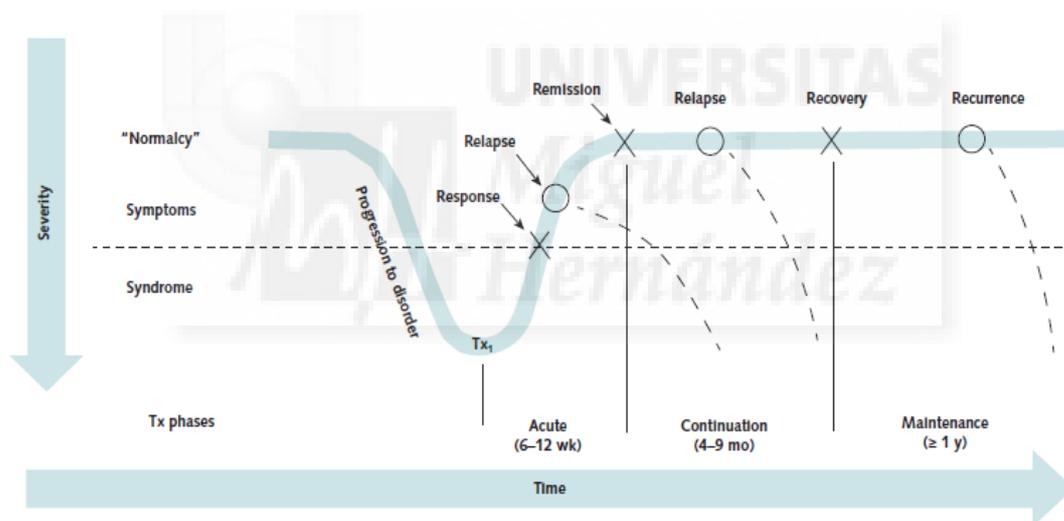
C. TRATAMIENTOS ACTUALES

El tratamiento de la depresión se caracteriza por 3 fases:

- Aguda: semana 6-12.
- De continuación: de 4 a 9 meses.
- De mantenimiento: cuando ya ha pasado un año o más.

La recaída (relapse en inglés) es considerada como la reaparición de los síntomas depresivos durante la fase aguda o la fase de continuación y es, además, considerada parte del mismo episodio, mientras que la recurrencia (recurrence en inglés) se define como el retorno de síntomas depresivos durante la fase de mantenimiento y se considera un episodio nuevo y distinto (ver figura 2)⁵.

Figura 2. Fases del tratamiento de la depresión mayor según el American College of Physicians⁵.



I. TRATAMIENTO PSICOTERAPÉUTICO O NO FARMACOLÓGICO

Se consideran tratamientos psicoterapéuticos aquellos que no utilizan fármacos para el tratamiento, sino que buscan colaborar con el paciente para que este pueda aprender a reconocer sus patrones de pensamiento negativo y reevaluarlo. Encontramos diferentes tratamientos psicoterapéuticos: terapia cognitivo-conductual (TCC), terapia basada en la conciencia plena o mindfulness, la activación conductual, la terapia de solución de problemas (TSP), la terapia interpersonal, la terapia psicodinámica leve y las terapias de baja intensidad.

Dentro de los tratamientos enumerados, el más empleado es la TCC. En esta, la intervención se centra en la modificación de conductas disfuncionales, pensamientos negativos distorsionados asociados a situaciones específicas y actitudes desadaptativas relacionadas con la depresión. Presenta un formato estructurado, siendo limitada en el tiempo, y basándose en el modelo cognitivo-conductual de los trastornos afectivos. La duración más frecuente oscila entre 15-20 sesiones de 50 minutos y de frecuencia semanal, aunque también hay estudios que adoptan formatos más breves (entre 6-8 sesiones) y se asume que la duración de la terapia puede prolongarse en caso de mayor gravedad o comorbilidad asociada.

La TCC en formato grupal, también es empleada en pacientes con depresión mayor, siendo altamente estructurada y con un fuerte componente psicoeducativo. Suele organizarse en 12 sesiones de dos horas realizadas a lo largo de 8 semanas.

Cabe destacar también la terapia cognitiva basada en la conciencia plena o mindfulness (*Mindfulness-based cognitive therapy*, MBCT) es una variante de la TCC en formato grupal, diseñada específicamente para la prevención de recaídas o recurrencias. Se desarrolla en 8 sesiones grupales de frecuencia semanal y dos horas de duración, centradas en la detección y el desarrollo de habilidades para hacer frente a las sensaciones corporales, pensamientos y sentimientos asociados a las recaídas.

Según la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto del Ministerio de Sanidad⁶, estas serían las recomendaciones a seguir en el tratamiento de un paciente con trastorno depresivo (ver figura 3).

Figura 3. Recomendaciones sobre el manejo de la depresión en adultos según la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto del Ministerio de Sanidad⁶.

✓	Se debería garantizar la disponibilidad de tratamiento psicoterapéutico para los pacientes que lo necesiten.
B	En la depresión leve-moderada se recomienda considerar un tratamiento psicológico breve (como la terapia cognitivo-conductual o la terapia de solución de problemas) 6 a 8 sesiones durante 10-12 semanas.
B	El tratamiento psicológico de elección en la depresión moderada-grave es la terapia cognitivo-conductual o la terapia interpersonal, 16 a 20 sesiones durante 5 meses.
B	Deben considerarse la terapia cognitivo-conductual para aquellos pacientes con respuesta inadecuada a otras intervenciones o con una historia previa de recaídas y/o presencia de síntomas residuales.
C	Se recomienda considerar otras intervenciones psicológicas en el abordaje de la comorbilidad o de la complejidad de las relaciones familiares o de pareja, frecuentemente asociadas a la depresión.
B	Para los pacientes con depresión crónica y/o recurrente se recomienda el tratamiento combinado de fármacos y terapia cognitivo-conductual.

La psicoterapia como único tratamiento no está recomendada para el tratamiento agudo de pacientes con una depresión severa o psicótica. Sin embargo, si la depresión es de suave a moderada, la psicoterapia puede ser **tratamiento de primera línea**. Además, el tratamiento concomitante de psicoterapia con antidepresivos puede ser beneficioso para pacientes con respuesta parcial para cualquiera de los dos tratamientos en monoterapia y para aquellos que presenten la depresión crónica. Sin embargo, para los trastornos depresivos mayores no complicados y no crónicos, el tratamiento concomitante de ambas terapias parece no mostrar una ventaja sustancial.

Por otro lado, y considerada también una terapia no farmacológica, encontramos la **terapia electroconvulsiva (TEC)**. Los pacientes con depresión son candidatos para usar esta terapia cuando es necesaria una respuesta inmediata, cuando los riesgos de otros tratamientos superan los potenciales beneficios, cuando hay una respuesta pobre al tratamiento con antidepresivos, cuando hay una buena experiencia previa con la TEC y cuando el paciente expresa preferencia por esta terapia. La Asociación Americana de Psiquiatría (APA) ha desarrollado guías clínicas que incluyen indicaciones y contraindicaciones para el apropiado uso de la TEC.

II. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En la actualidad, existe una gran variedad de fármacos antidepresivos y se hace una distinción entre los antidepresivos de primera generación y los de segunda:

- **Antidepresivos clásicos o de primera generación:** Inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAO), IMAO selectivo MAO-A y heterocíclicos, dentro de los cuales se encuentran los antidepresivos tricíclicos (ADT).
- **Antidepresivos de nueva o segunda generación:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores selectivos de la recaptación de dopamina (DA) y noradrenalina (NA) (IRDN), inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (5-HT) (IRSN), antagonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT₂ e inhibidores débiles de la captación de 5-HT (ASIR), antagonistas

selectivos de serotonina y noradrenalina (NASSA) e inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina (IRNA).

Los antidepresivos clásicos o de primera generación pueden presentar efectos secundarios que son mal tolerados por los pacientes e interaccionan de forma importante con otros fármacos o alimentos por lo que, en la actualidad, los antidepresivos de nueva generación son los más prescritos (ver tabla 1)⁷.

Tabla 1. Clasificación de los fármacos utilizados en el tratamiento de MDD.

Grupo farmacológico	Fármacos	Mecanismo de acción	Efectos adversos
IMAO	Tranilcipromina, fenelzina, selegilina, moclobemida	Unión reversible o irreversible a la enzima monoamino oxidasa, aumentando la concentración de NA y 5-HT	Potencial de inducir crisis hipertensivas si se ingieren alimentos que contienen tiramina o en tratamiento concomitante con fármacos que aumenten la neurotransmisión monoaminérgica. <u>Contraindicación:</u> IMAO irreversible + otro antidepresivo. Necesario un período de 2 semanas de lavado desde la supresión del IMAO hasta la introducción del nuevo antidepresivo.
ADT	Imipramina, amitriptilina, nortriptilina, desipramina, doxepina	Inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina, aumentando su concentración.	Potencial riesgo de generar arritmias y efectos anticolinérgicos: boca seca, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria y sudoración, sedación, hipotensión postural. <u>Contraindicación:</u> infarto agudo de miocardio e insuficiencia hepática.
ISRS	Citalopram, fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina, escitalopram.	Inhibición de la recaptación de la serotonina sobre los receptores serotoninérgicos presinápticos 5HT _{1A} , 5HT _{2C} y 5HT _{3C} .	Síndrome serotoninérgico, síndrome de secreción inapropiada de hormona antidiurética, sangrado, principalmente de tubo digestivo y cutáneo, disfunción sexual, dolor de cabeza e insomnio. Síndrome de retirada en caso de retirada brusca de la medicación.

IRDN	Bupropion	Inhibe las bombas de recaptación de NE y DA.	Náuseas, vómitos, temblor, insomnio, boca seca, reacciones en la piel y posibles convulsiones.
IRSN	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina.	Inhiben la recaptación de serotonina y noradrenalina, aumentando su concentración	Náuseas, sequedad de boca, mareos, dolor de cabeza, sudoración excesiva, cansancio, estreñimiento, insomnio, cambios en la función sexual, pérdida del apetito y posible elevación de la tensión arterial.
Efectos serotoninérgicos mixtos	Nefazodona, trazodona, vilazodona y vortioxetina	Antagonistas 5-HT ₂ , 5-HT ₃ , 5-HT ₇ y 5-HT _{1D} e inhibidores de la recaptación de serotonina	Náuseas, sedación, somnolencia y hepatotoxicidad.
Antagonistas serotoninérgicos y de receptores α₂	Mirtazapina	Antagoniza los auto y heterorreceptores presinápticos α ₂ -adrenérgicos y los receptores histaminérgicos y los 5-HT ₂ y 5-HT ₃	Somnolencia, ganancia de peso, boca seca y estreñimiento
IRNA	Reboxetina	Inhibidor altamente selectivo y potente de la recaptación de noradrenalina	Insomnio, mareo, boca seca, estreñimiento y náuseas.

Normalmente, los ISRS se eligen como tratamiento **antidepresivo de primera línea** debido a su seguridad en caso de sobredosis y a una mejor tolerabilidad. Además, la elección de ISRS se basa en los matices de cada fármaco, como son las diferencias en el perfil de interacciones y los parámetros farmacocinéticos, o también puede hacerse la elección según el coste. La evidencia sugiere que dos de los ISRS, escitalopram y sertralina, han demostrado el mejor perfil de eficacia y efectos secundarios en comparación con otros antidepresivos de nueva generación.

D. IMPORTANCIA DEL DETERIORO COGNITIVO EN MDD

Las personas con diagnóstico de MDD pueden presentar déficits cognitivos, incluyendo ineficiencia cognitiva, sin embargo, de los 9 criterios diagnósticos para el MDD del DSM-V, la disminución de la habilidad para concentrarse o pensar y la indecisión son las únicas alteraciones que tienen claramente una

naturaleza cognitiva. Otros síntomas como una disminución de la energía o alteraciones del sueño, también pueden afectar de forma negativa a la función cognitiva.

La cognición puede deteriorarse en varios dominios, incluyendo la velocidad de procesamiento, destrezas psicomotoras, atención, memoria y funciones ejecutivas. Los dominios de la memoria y la función ejecutiva parecen mostrar el mayor deterioro, especialmente en ancianos con MDD.

Para la mayoría de los pacientes con MDD, no está claro si el deterioro cognitivo varía con la severidad de los síntomas depresivos o persiste durante las fases de eutimia. A pesar de ello, se han dado casos de pacientes en los que el deterioro cognitivo persistía durante los períodos de remisión de los síntomas depresivos. Además, recientes estudios sugieren que déficits cognitivos persistentes, pueden tener efectos negativos sobre la habilidad de imitación y la ejecución de actividades básicas e instrumentales de la vida diaria⁸.

A pesar de todo esto, actualmente no existe un consenso firme acerca de qué dominios se ven afectados en la depresión y cuáles de ellos deberían ser objetivos primarios del tratamiento. Este desconocimiento se debe a la diversidad de modelos de comorbilidad y a las diferencias interindividuales existentes, las cuales afectan a la función cognitiva.

Los modelos de cognición y de MDD infravaloran la vital importancia de la función ejecutiva en la vida diaria y en las habilidades psicosociales, sugiriendo que el deterioro ejecutivo puede ser una barrera primaria para una recuperación funcional en este tipo de pacientes.

Aunque la naturaleza específica del deterioro del dominio ejecutivo no está clara, existen estudios actuales que apoyan que el tratamiento del deterioro ejecutivo debería ser un objetivo primario en el tratamiento cognitivo.

A pesar de que el deterioro cognitivo es perjudicial en sí mismo, existe una evidencia creciente que defiende que los problemas cognitivos también pueden provocar deterioro psicosocial en pacientes con MDD. En particular, un estudio reciente muestra una relación entre el deterioro cognitivo reportado por los propios pacientes y una pérdida de productividad ocupacional, un deterioro en las actividades sociales y de placer y un funcionamiento diario reducido. Los problemas psicosociales y cognitivos resultan en una inhabilidad significativa

en la vida diaria de los pacientes deprimidos y, a menudo, persiste después de la remisión de los síntomas. Un deterioro psicosocial residual estimula episodios depresivos recurrentes y, por tanto, una prolongación del tiempo de impacto del MDD⁹.

Normalmente, el deterioro cognitivo es evaluado por un examen neuropsicológico incluyendo una revisión de la historia del paciente y de su situación actual, una observación comportamental y la administración de una batería de test neuropsicológicos. A continuación, se muestran los diferentes aspectos evaluados y el test empleado para ello (ver tabla 2).

Tabla 2. Test utilizados para la evaluación del deterioro cognitivo en pacientes con MDD.

ASPECTO EVALUADO	TEST UTILIZADO
1. Inteligencia general	Coeficiente Intelectual (CI) Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) Wide Ride Achievement Test (WRAT) National Adult Reading Test (NART)
2. Memoria	
2.1 Memoria verbal	California Verbal Learning Test (CVLT) Wechsler Memory Scale (WMS) Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)
2.2 Memoria no verbal (visuoespacial)	Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT) Benton Visual Retention Test (BRVT)
3. Destreza psicomotora	Digital Symbol Substitution Task (DSST)
4. Funciones ejecutivas	Wisconsin Card Sorting Task (WCST) Verbal Associative Fluency Test (FAS)

a) *Inteligencia general*: a pesar de estar deteriorada en la depresión, no se considera una molestia primaria.

b) *Memoria*: los déficits de memoria están relacionados con los rasgos de la enfermedad o están vinculados al curso de la misma. Este déficit es secundario a otros eventos como el déficit de atención, interferencias cognitivas, falta de motivación o una iniciativa cognitiva deteriorada. También se ha reportado una disminución en la habilidad de adquirir nueva información y un aprendizaje verbal deteriorado, lo cual se interpreta como la inhabilidad para trasferir información del almacenamiento a corto plazo al almacenamiento a largo plazo.

c) *Destreza psicomotora*: el retraso psicomotor no es necesariamente típico de la depresión, sin embargo, cuando se presenta, es uno de los síntomas más molestos para el paciente. Parece ser más característico en pacientes mayores que en los jóvenes. Los pacientes deprimidos presentan un tiempo de reacción más lento, una disminución de la actividad psicomotora y un discurso ralentizado con respecto a los pacientes sanos.

d) *Funciones ejecutivas*: Se ha demostrado que el rendimiento de las medidas de la función ejecutiva suele estar deteriorado en pacientes deprimidos de diferentes edades.

e) *Deterioro cognitivo y edad o sexo*: varios estudios han reportado que los pacientes jóvenes deprimidos muestran déficits en algunos componentes de la función ejecutiva mientras que en pacientes ancianos con MDD, las dificultades de memoria suelen ser la queja principal y pueden ser confundidas con signos tempranos de una demencia (pseudodemencia). Además, parece que las mujeres deprimidas presentan peores resultados en los test¹⁰.

E. SITUACIÓN ACTUAL DEL ABORDAJE FARMACOLÓGICO DEL DETERIORO COGNITIVO EN MDD

A pesar de que los tratamientos farmacológicos que incluyen ISRS e ISRN son ampliamente utilizados para favorecer la remisión de los síntomas depresivos, sus efectos sobre la cognición y la recuperación funcional no están bien establecidos aún.

Las revisiones recientes de antidepresivos sugieren que los ISRS producen un efecto neutral o positivo sobre la cognición. La sertralina y el escitalopram, parecen ser beneficiosos en dominios de velocidad psicomotora, flexibilidad cognitiva, memoria y funcionamiento ejecutivo (es decir, inhibición, atención). Sin embargo, estos efectos pueden no aplicarse a poblaciones de edad avanzada, cuyo funcionamiento cognitivo está menos afectado por el tratamiento con ISRS. La vortioxetina, fármaco comercializado recientemente, ha demostrado efectos positivos en dominios de memoria, velocidad psicomotora, atención, aprendizaje y memoria de trabajo verbal, proporcionando evidencia para una amplia mejora en las habilidades cognitivas⁹.

3. OBJETIVOS

Realizar una revisión bibliográfica sobre la potencial utilidad terapéutica de la vortioxetina en el manejo del deterioro cognitivo en la depresión mayor, puesto que es un fármaco de reciente comercialización (2014) y todavía no está establecido cuál puede ser su papel dentro de la farmacología antidepresiva.



4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 DISEÑO

Se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica empleando las bases de datos MEDLINE, COCHRANE y EMBASE.

4.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizaron diversas búsquedas empleando las 3 bases de datos, a pesar de que la mayoría de estudios disponibles se encontraron en la base de datos MEDLINE.

En primer lugar, se realizó una búsqueda generalizada en MEDLINE, respecto a la depresión mayor y el posible deterioro cognitivo que puede acarrear, obteniéndose una idea general de la patología, sus consecuencias y su tratamiento actual con la siguiente ecuación: ("Depressive Disorder, Major"[Mesh]) AND "Cognitive Dysfunction"[Mesh]. A continuación, se llevó a cabo una búsqueda más enfocada a la potencial utilidad terapéutica de la vortioxetina en el manejo del deterioro cognitivo dentro de esta patología, mediante la siguiente ecuación: (("Depressive Disorder, Major"[Mesh]) AND "Cognitive Dysfunction"[Mesh]) AND "Vortioxetine"[Mesh]. Debido a que los artículos obtenidos esta búsqueda fueron escasos, se decidió ampliar la búsqueda con la siguiente ecuación: (((("Vortioxetine"[Mesh]) OR "Vortioxetine"[Title/Abstract])) AND (("Depressive Disorder, Major"[Mesh]) OR "Depressive Disorder, Major"[Title/Abstract])) AND (("Cognitive Dysfunction"[Mesh]) OR "Cognitive Dysfunction"[Title/Abstract]) Sort by: PublicationDate Filters: Humans; Adult: 19+ years. La búsqueda se limitó a estudios en humanos y en adultos de 19 años o mayores. Cabe destacar que la mayoría de los estudios disponibles fueron ensayos clínicos.

Del mismo modo, se llevó a cabo una primera búsqueda en la base de datos COCHRANE, con la siguiente ecuación: MeSH descriptor: [Vortioxetine] explode all trees AND MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees AND MeSH descriptor: [Cognitive Dysfunction] explode all trees. Esta ecuación fue ampliada posteriormente puesto que todos los estudios obtenidos estaban repetidos con los obtenidos previamente en MEDLINE. Se usó la siguiente ecuación: (MeSH descriptor: [Vortioxetine] explode all trees OR

("Vortioxetine"):ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Depressive Disorder, Major] explode all trees OR ("major depressive disorder"):ti,ab,kw) AND (MeSH descriptor: [Cognitive Dysfunction] explode all trees OR ("cognitive dysfunction"):ti,ab,kw).

También se realizó una búsqueda en la base de datos EMBASE, utilizando en primer lugar la ecuación 'major depression'/exp AND 'vortioxetine'/exp AND 'cognitive defect'/exp. A continuación, se realizó una búsqueda más específica y se limitaron los estudios a humanos y a adultos, mediante la siguiente ecuación: 'major depression'/exp AND 'vortioxetine'/exp AND 'cognitive defect'/exp AND 'human'/de AND [adult]/lim.

4.3 CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

En la primera búsqueda realizada en MEDLINE, se excluyeron todos aquellos artículos que trataban sobre el deterioro cognitivo en patologías distintas a la depresión mayor, o aquellos que lo hacían sobre el deterioro cognitivo en pacientes deprimidos ancianos. En las dos siguientes búsquedas, que incluían el papel de la vortioxetina en este deterioro cognitivo, se establecieron como criterios de inclusión estudios sobre el fármaco, tanto en lo referido a sus características, como a su implicación en el deterioro cognitivo en la depresión mayor. Dichos estudios debían haber sido realizados en humanos adultos. Se excluyeron aquellos estudios que versaban sobre la implicación de otros fármacos en el tratamiento de la patología y aquellos que no presentaban un acceso libre.

De la búsqueda ampliada realizada en la base de datos COCHRANE, se descartaron aquellos estudios que habían sido previamente encontrados en MEDLINE, aquellos que trataban de fármacos diferentes a la vortioxetina en el tratamiento de la depresión, en los que se evaluaba la implicación de la vortioxetina en aspectos diferentes al deterioro cognitivo, aquellos que no presentaban un acceso libre y gratuito y aquellos estudios que no habían finalizado todavía.

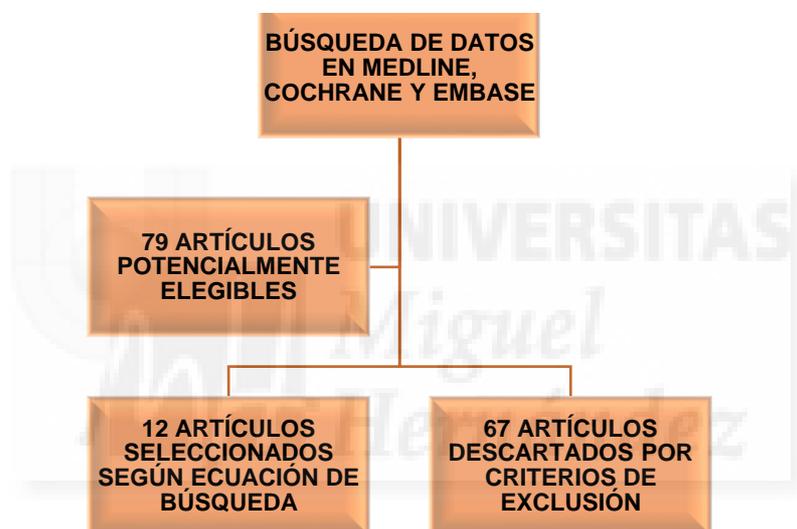
Por último, en la búsqueda realizada en la base de datos EMBASE, se descartaron todos aquellos estudios que habían sido previamente obtenidos en MEDLINE y COCHRANE, aquellos que no presentaban un acceso libre gratuito

y aquellos que no versaban sobre la implicación de la vortioxetina en la patología.

4.4 EXTRACCIÓN DE DATOS

Tras realizar la búsqueda se obtuvieron un total de 79 artículos considerados potencialmente elegibles. Tras aplicar los criterios de exclusión, se seleccionaron finalmente un total de 12 artículos provenientes de la ecuación de búsqueda para realizar la revisión (Ver figura 4).

Figura 4. Algoritmo explicativo de los resultados de búsqueda y de los criterios de inclusión y exclusión de los artículos científicos empleados en este trabajo de revisión bibliográfica.



Además, durante la revisión de estos artículos se encontraron en ellos referencias de interés, por lo que se añadieron un total de 4 artículos más provenientes de las referencias bibliográficas de los 12 artículos elegidos, obteniéndose así un total de 16 artículos para realizar la revisión (Ver figura 5).

Figura 5: Algoritmo explicativo de la selección final de artículos, incluyendo los elegidos mediante la ecuación de búsqueda y los elegidos a través de referencias bibliográficas.



5. RESULTADOS

Antes de analizar los principales resultados hallados en este TFG, se exponen las principales características de la vortioxetina.

I. HISTORIA

La vortioxetina fue desarrollada en un intento de añadir afinidad por los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₃ a un ISRS. Estos objetivos farmacológicos se basaban en la premisa de que el efecto antidepresivo de los ISRS podía mejorarse combinándolos con un **agonista parcial del receptor 5-HT_{1A}**, cuya activación se relaciona con efectos ansiolíticos, y con la eficacia de los antagonistas 5-HT₃ como fármacos antieméticos, al ser las náuseas y los vómitos uno de los principales efectos adversos de los ISRS. En 2013, la vortioxetina fue aprobada por la FDA y puesta en el mercado bajo el nombre de Brintellix. En Europa se comercializó en abril de 2014.

II. MECANISMO DE ACCIÓN

Su mecanismo de acción se relaciona con la modulación directa de la actividad del receptor serotoninérgico y la inhibición del transportador de la serotonina (5-HT). Datos no clínicos indican que 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 11 de la 5-HT, que conduce a la modulación de la neurotransmisión en varios sistemas, incluyendo predominantemente el serotoninérgico, pero probablemente también el noradrenérgico, dopaminérgico, histaminérgico, colinérgico, GABAérgico y glutamatérgico. Esta actividad multimodal se considera responsable de los efectos antidepresivos y ansiolíticos, la mejora de la función cognitiva, del aprendizaje y de la memoria, observada con vortioxetina en estudios con animales. Sin embargo, se desconoce la contribución exacta de las dianas individuales al perfil farmacodinámico observado¹¹.

III. INDICACIONES Y EFICACIA

Según su ficha técnica¹², el fármaco está indicado para el tratamiento de la depresión en adultos. Sin embargo, la eficacia del fármaco ha sido probada en

el trastorno de ansiedad generalizada, pero todavía no existe evidencia suficiente que justifique el uso de la vortioxetina en este trastorno.

En cambio, el programa de desarrollo clínico de la vortioxetina en el MDD ha tenido más éxito. En base a los resultados obtenidos de los diferentes estudios, el rango de dosis efectiva recomendada es de 5-20mg/día. En adultos entre 18-65 años, la dosis inicial recomendada es de 10mg/día, generalmente tomada por la mañana después del desayuno, pero también se puede tomar por la noche. En pacientes ancianos, la dosis inicial recomendada es de 5mg/día. A pesar de que en los ensayos clínicos controlados la dosis se aumentó después de 1 semana, en la práctica clínica se necesitan como mínimo 2 semanas antes de aumentar la dosis, básicamente porque este es el intervalo necesario para alcanzar una concentración en estado estacionario.

IV.EFECTOS ADVERSOS Y TOXICIDAD

El principal efecto adverso de la vortioxetina son las náuseas, que ocurren casi con la misma frecuencia que con los ISRS e ISRN, generalmente en entre un cuarto y un tercio de los pacientes. Las náuseas pueden producirse por una gran variedad de acciones químicas, incluyendo la activación de los receptores opioides y dopaminérgicos, principalmente por agonismo del receptor 5-HT_{1A}.

A parte de los efectos gastrointestinales, el resto de efectos adversos no diferían mucho de los encontrados en el grupo con placebo. Generalmente, la discontinuación del tratamiento debido a la aparición de efectos adversos fue dosis dependiente y se dio entre 4,5-8,5%. Cuando los efectos adversos con problemáticos, se debe retirar la vortioxetina durante 3 días, ya que esta es la duración de su vida media, y volver a empezar el tratamiento con la mitad de la dosis diaria previa.

No hay síntomas significativos de discontinuación del tratamiento asociados con un cese brusco del fármaco, como se esperaría dada su larga semivida.

La disfunción sexual es un efecto adverso típico de los fármacos que inhiben fuertemente el transportador de serotonina. Para los pacientes en tratamiento con 5mg/día y 10mg/día las tasas de disfunción sexual (medidas con la *Arizona Sexual Experiences Scales*) no diferían de las tasas obtenidas en el grupo control, sin embargo, para pacientes que recibían una dosis de 20mg/día, la tasa de disfunción sexual fue equivalente a la obtenida en los

pacientes con tratamiento de duloxetina 60mg/día. Estos resultados encajan con la baja ocupación del 5-HTT con dosis inferiores de 20mg/día de vortioxetina, la cual es casi la misma que la obtenida con 60mg/día de duloxetina (80%)¹¹.

V. POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

El informe de posicionamiento terapéutico (IPT) se lleva a cabo con el objetivo de aportar información que permitiera ubicar un determinado fármaco dentro del arsenal terapéutico existente para una determinada patología o indicación terapéutica, considerando la evidencia científica disponible, es decir, en función de su valor en la clínica.

La eficacia clínica¹³ de la vortioxetina en la indicación autorizada se determinó basándose en los resultados de 10 ensayos fase II/III a corto plazo (6 a 8 semanas) en los que se compararon dosis de 2,5 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mg y 20 mg. Los estudios siguieron un diseño doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo. En uno de ellos se incluyó un grupo activo, venlafaxina (225 mg/ día) y en cuatro duloxetina (60 mg/ día). Estos ensayos incluyeron pacientes (mujeres 2:1); con una edad media de 44 años, en su mayoría de raza caucásica (81%), con una depresión moderada-grave de acuerdo a la puntuación en la escala Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS) (≥ 22 -26, según los estudios), y niveles moderados de ansiedad. Se excluyeron pacientes con comorbilidad somática y psiquiátrica o abuso de sustancias, aquellos con depresión resistente, riesgo de suicidio, los que recibían terapia cognitiva o conductual, o hubieran recibido terapia electroconvulsiva.

La evaluación primaria de la eficacia se hizo midiendo la mejoría sintomática, la reducción de la puntuación en las escalas de depresión MADRS o Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D24). El análisis global de los estudios a corto plazo mostró una superioridad significativa de vortioxetina con respecto a placebo para la dosis de 5 mg, 10 mg y 20 mg, pero no para 15 mg, que no se separó de placebo.

En cinco de los estudios no hubo diferencias estadísticamente significativas entre vortioxetina y placebo, aunque la tendencia fue favorable a aquella. Los

estudios llevados a cabo en Estados Unidos mostraron una menor respuesta a la vortioxetina que los conducidos fuera de EE.UU.

El análisis de la eficacia expresado en tasa de respondedores (porcentaje de pacientes que al finalizar las 6-8 semanas de tratamiento redujeron un 50% la puntuación basal de la escala MADRS) mostró una diferencia estadísticamente significativa con respecto a placebo, con odds ratio entre 1,5 y 2 para las dosis de 5, 10 y 20 mg. En tres de los estudios también se detectaron diferencias significativas en las tasas de remisión (puntuación de la escala MADRS \leq 10).

Los ensayos que incluyeron un comparador activo (venlafaxina, duloxetina) no fueron diseñados para comparar formalmente los antidepresivos entre sí. No obstante, y de forma general, los resultados fueron numéricamente más favorables a los controles. La venlafaxina redujo -6,42 puntos de la escala MADRS con respecto a placebo, mientras que los grupos de vortioxetina mostraron una reducción de -5,90 (5 mg) y -5,70 (10 mg) puntos. En los cuatro estudios en los que se incluyó duloxetina, los grupos que la recibieron experimentaron mayor reducción en la escala, con independencia de la dosis de vortioxetina que se evaluara.

Además, se llevó a cabo un estudio en ancianos (edad media 71 años) controlado con placebo y duloxetina, en el que se evaluó el efecto del fármaco sobre los síntomas cognitivos mediante la evaluación del aprendizaje y memoria (escala RAVLT), y de la función ejecutiva, velocidad de procesamiento y atención (escala DSST). La vortioxetina fue superior a placebo en ambas escalas, mientras que duloxetina sólo en la primera.

Un estudio adicional de prevención de recaídas evaluó el mantenimiento del efecto. En él, y tras 24 semanas de tratamiento, el riesgo de recaídas fue dos veces superior para los pacientes que recibieron placebo que para los que recibieron vortioxetina (5 mg o 10 mg). Asimismo, el periodo libre de recaída fue mayor en los pacientes tratados con vortioxetina.

VI.VORTIOXETINA Y DETERIORO COGNITIVO ASOCIADO A MDD

Estudios recientes defienden, cada vez más, que el deterioro cognitivo debería ser el objetivo primario de la terapia. Las mejoras en el funcionamiento

cognitivo se suelen evaluar mediante la curación cognitiva y el tratamiento antidepresivo. La curación cognitiva incluye tareas de entrenamiento repetidas, cuyos objetivos son dominios específicos del funcionamiento (memoria verbal, velocidad psicomotora...), que generalmente se realizan en un ordenador. Los programas de entrenamiento cognitivo siguen la lógica de que la estimulación repetida de redes neuronales involucradas en tareas cognitivas mejora la neuroplasticidad y la capacidad cognitiva. Se espera que estos beneficios se transfieran a dominios psicosociales. El entrenamiento cognitivo es un enfoque relativamente nuevo para el tratamiento de MDD, habiendo sido típicamente empleado en el tratamiento de trastornos de ansiedad.

A continuación, analizaremos los artículos seleccionados que reflejan la implicación de la vortioxetina en el tratamiento del deterioro cognitivo en pacientes con MDD.



Tabla 3. Recopilación de artículos que tratan acerca de la implicación de la vortioxetina en el tratamiento de MDD.

Autor y Año	Población	Duración del tratamiento	Tiempo del estudio	Intervención	País	Resultados
Oleg A et al (2019)	n=190: n=71 sanos n=119 con MDD: - n=41 vortioxetina (10-20 mg/día) - n=25 escitalopram (10-20 mg/día) - n=53 otro tratamiento	8 semanas	Octubre 2016-abril 2019	Aleatorizado, abierto, con comparador activo y un grupo paralelo	Ucrania	Primarios: mejoría en la puntuación del DSST Secundarios: mejoría en la puntuación del MADRS, PHQ-9, CGI-S, PDQ-5, RAVLT, TMT-B y cambios en el nivel de IGF-1, BDNF, CRP, ACTH y cortisol.
Vieta E. et al (2018)	n=101 (1:1) - Vortioxetina (10-20 mg/día) - Escitalopram (10-20 mg/día)	8 semanas	Diciembre 2014- marzo 2016	Aleatorizado, doble ciego, con un comparador activo y multicéntrico	Finlandia, Alemania, Serbia, Eslovaquia	Primarios: mejoría de la puntuación del DSST Secundarios: mejoría de la puntuación del RAVLT, TMT-A, TMT-B, CRT, SRT, STROOP, PDQ-D, PHQ-9, CGI-S, CGI-I, FAST y UPSA-B.
Mahableshwarkar AR et al (2015)	n= 602 (1:1:1) - n=198 Vortioxetina (10-20 mg/día) - n=210 Duloxetina (60 mg/día) - n=194 Placebo	8 semanas	Abril 2012-febrero 2014	Aleatorizado, cuádruple ciego, grupo paralelo, controlado, con comparador activo	Estados Unidos, Bulgaria, Finlandia, Alemania, Polonia, Rusia, Ucrania	Primarios: mejoría de la puntuación del DSST Secundarios: mejoría de la puntuación de PDQ, CGI-I, TMT-A, TMT-B, STROOP, GML, DT, IT, One-back Task, MADRS, CGI-S
Christensen MC et al (2018)	n= 602 1:1:1 - n=198 Vortioxetina (10-20 mg/día) - n=210 Duloxetina (60 mg/día) - n=194 Placebo	8 semanas	Abril 2012-febrero 2014	Aleatorizado, cuádruple ciego, grupo paralelo, controlado, con comparador activo	Estados Unidos, Bulgaria, Finlandia, Alemania, Polonia, Rusia, Ucrania	Primarios: mejoría en la puntuación del MADRS y UPSA.

Keefe R et al (2018)	n= 602 1:1:1 - n=198 Vortioxetina (10-20 mg/día) - n=210 Duloxetina (60 mg/día) - n=194 Placebo	8 semanas	Abril 2012- febrero 2014	Aleatorizado, cuádruple ciego, grupo paralelo, controlado, con comparador activo	Estados Unidos, Bulgaria, Finlandia, Alemania, Polonia, Rusia, Ucrania	Primarios: mejoría en la puntuación del UPSA.
Baune BT et al (2018)	n=152 1:1:1 - Vortioxetina (10 mg/día) - Paroxetina (20 mg/día) - Placebo	8 semanas	Octubre 2014- febrero 2016	Intervencional, aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo, controlado, con comparador activo	Estonia, Finlandia, Alemania, Lituania	Primarios: mejoría en la puntuación del DSST Secundarios: mejoría en la puntuación del TMT-A, TMT-B, CRT, SRT, STROOP, PDQ-D, MADRS, CGI-S, CGI-I, FAST, UPSA-B
Fava M et al (2014)	n=462 1:1:1 - Vortioxetina (10 mg/día) - Vortioxetina (20 mg/día) - Placebo	8 semanas	Julio 2010- enero 2012	Aleatorizado, cuádruple ciego, grupo paralelo, controlado	Estados Unidos	Primarios: mejoría en la puntuación del MADRS Secundarios: mejoría en la puntuación del CGI-I y SDS.
McIntyre et al RS (2014)	n=598 1:1:1 - n=195 vortioxetina (10 mg/día) - n=207 vortioxetina (20 mg/día) - n=196 placebo	8 semanas	Diciembre 2011- mayo 2013	Aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo, controlado	Australia, Canadá, Finlandia, Francia, Alemania, Latvia, México, Serbia, Eslovaquia, Sudáfrica, Ucrania, Estados Unidos	Primarios: mejoría de la puntuación del DSST y RAVLT Secundarios: mejoría de la puntuación del TMT-A, TMT-B, STROOP, SRT, CRT, PDQ, MADRS, CGI-S, CGI-I

Harrison JE et al (2016)	n=598 1:1:1 - n=195 vortioxetina (10 mg/día) - n=207 vortioxetina (20 mg/día) - n=196 placebo	8 semanas	Diciembre 2011- mayo 2013	Aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo, controlado	Australia, Canadá, Finlandia, Francia, Alemania, Latvia, México, Serbia, Eslovaquia, Sudáfrica, Ucrania, Estados Unidos	Mejoría de la puntuación del DSST, RAVLT de adquisición y RAVLT retardado, TMT-A, TMT-B, STROOP congruente y STROOP incongruente, SRT y CRT.
McIntyre RS et al (2017)	n=598 1:1:1 - n=195 vortioxetina (10 mg/día) - n=207 vortioxetina (20 mg/día) - n=196 placebo	8 semanas	Diciembre 2011- mayo 2013	Aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo, controlado	Australia, Canadá, Finlandia, Francia, Alemania, Latvia, México, Serbia, Eslovaquia, Sudáfrica, Ucrania, Estados Unidos	Mejoría de la puntuación del DSST, RAVLT, TMT-A, TMT-B, STRROP, SRT, CRT, PDQ y MADRS.
Nierenberg AA et al (2019)	n=151 - n= 49 ISRS + placebo - n=52 ISRS + vortioxetina (10-20 mg/día) - n=50 vortioxetina (10-20 mg/día) + placebo	8 semanas	Octubre 2014- abril 2016	Intervencional, aleatorizado, doble ciego, controlado, con grupo paralelo	Estonia, Finlandia, Alemania, Serbia y Eslovaquia	Primarios: mejoría de la puntuación del DSST Secundarios: mejoría de la puntuación del UPSA-B

Chokka P et al (2019)	n=219 - n=107 primera toma antidepresivo (vortioxetina 10-20 mg/día) - n=112 intercambio antidepresivo por vortioxetina 10-20mg/día	52 semanas	Febrero 2015-Julio 2017	No aleatorizado, intervencional, abierto, una única cohorte	Canadá	Primarios: mejoría de la puntuación del PDQ-D-20 y WLQ. Secundarios: mejoría de la puntuación del DSST, WPAI, WHODAS-12, SDS, QIDS-SR, CGI-I, CGI-S.
McIntyre RS et al (2016)	n=1657 Mahableshwarkar et al. (2015): - n=198 vortioxetina 10–20 mg/día - n=210 duloxetina 60 mg/día - n=194 Placebo McIntyre et al. (2014): - n=195 vortioxetina (10 mg/día) - n=207 vortioxetina (20 mg/día) - n=196 placebo Katona et al. (2012) - n=156 vortioxetina 5 mg/día - n=151 duloxetina 60+ mg/día - n=145 placebo	8 semanas	2012-2015	Metaanálisis	Estados Unidos, Bulgaria, Finlandia, Alemania, Polonia, Rusia, Ucrania, Australia, Canada, Francia, Latvia, México, Serbia, Eslovaquia, Sudáfrica,	Primarios: mejoría de la puntuación de DSST. Secundarios: mejoría de la puntuación de TMT-A, TMT-B, STROOP, AVLT, SRT, CRT, GMLT y OBT.

Browning JS et al (2018)	n=96 n=48 remitidos MDD: - n=24 placebo - n=24 vortioxetina (20 mg/día) n=48 controles sanos: - n=24 placebo - n=24 vortioxetina (20 mg/día)	14 días	2016	Aleatorizado, doble ciego, grupo paralelo, controlado	Reino Unido	Primarios: mejoría de la puntuación de la tarea N-back Secundarios: mejoría de la puntuación del PDQ, TMT y DSST.
Troian O et al.	n=125 - n=78 vortioxetina (10- 20 mg/día) - n=47 controles	8 semanas	-	-	-	Primarios: disminución de los niveles periféricos de IGF-1 Secundarios: mejoría de la puntuación del DSST, TMT-B, RAVLT, PDQ-5, CGI-S y MADRS
Al-Sukhni M et al (2015)	-	-	-	-	Opinión de experto y revisión bibliográfica	-

Levada OA et al. (2019)¹⁴ quisieron evaluar la mejora de los síntomas cognitivos en pacientes deprimidos mediante los test Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), que valora la adquisición y el recuerdo, el Trail Making Test B (TMT-B), que evalúa la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva, y el Digit Symbol Substitution Test (DSST), que valora la velocidad de procesamiento, la función ejecutiva, el aprendizaje, memoria, atención y concentración. Se obtuvieron mejorías respecto al estado basal en todos los test cognitivos de ambos grupos, sin embargo, existieron diferencias numéricas favorables para la vortioxetina, tanto en los 5 subtest de RAVLT como en el test DSST, el cual fue 7,7 puntos superior para la vortioxetina que para el escitalopram. Se concluyó que la vortioxetina mejora de manera más significativa que el escitalopram los parámetros de memoria a corto plazo, alteraciones ejecutivas, atención y velocidad de procesamiento en pacientes con MDD, además, la vortioxetina fue superior al escitalopram en tasas de respuesta y remisión.

Vieta et. al (2018)¹⁵, llevaron a cabo un estudio similar donde se comparó la vortioxetina con el escitalopram. Además, se utilizaron pacientes deprimidos con una respuesta inadecuada a ISRS o ISRN en monoterapia. De igual manera, se obtuvieron mejoras tanto en el DSST como en el UPSA-B, como una mejora generalizada en todos los test cognitivos para ambos fármacos, sin embargo, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos, a pesar de los resultados numéricos favorecieron a la vortioxetina. Aunque en el estudio no se alcanzaron los objetivos primarios y secundarios de mejora del test DSST y UPSA-B, respectivamente, se concluyó que dosis de 10-20 mg/día de vortioxetina es un tratamiento eficiente y seguro cuando el paciente no responde a ISRS o ISRN.

Mahableshwarkar AR et al. (2014)¹⁶, utilizaron como comparador activo la duloxetina, además de presentar un grupo control. El objetivo principal fue observar la diferencia de puntuación en el DSST, entre el primer día y la semana 8. Se obtuvo un cambio de 4.60 ± 0.53 (media \pm ES) para la vortioxetina, 4.06 ± 0.51 para la duloxetina y 2.85 ± 0.54 para el placebo, por lo que la diferencia del placebo fue significativa para la vortioxetina ($\Delta +1.75$, 95% CI: 0.28, 3.21; $P = 0.019$; ANCOVA, OC). También se observó un mejor resultado para la vortioxetina respecto a la duloxetina y el placebo en los test TMT-B, y

en el PDQ, que aporta una evaluación subjetiva de la función cognitiva. En el estudio no se demostró diferencia estadística entre ambas para el DSST, pero sí en el UPSA.

Utilizando como base el anterior estudio, Christensen et al. (2018)¹⁷, quisieron evaluar el posible efecto dual de la vortioxetina y la duloxetina sobre la capacidad funcional, mediante el UPSA, y sobre los síntomas depresivos, mediante el MADRS. Se obtuvo una mejor puntuación media para la vortioxetina sobre el conjunto de subtest UPSA, respecto al placebo, con una diferencia media de +2.9990, $p= 0.001$, sin embargo, el resultado para la duloxetina no fue significativamente diferente al placebo, con una diferencia media de +0.0098, $p= 0.991$. También se obtuvieron más pacientes en el grupo de la vortioxetina que en el del placebo clasificados como respondedores duales, considerándose la respuesta dual como una reducción $\geq 50\%$ del MADRS y un cambio de ≥ 7 o ≥ 9 puntos en el UPSA, mientras que la duloxetina no demostró diferencia estadísticamente significativa respecto al placebo.

Keefe et al. (2018)¹⁸, demostraron los efectos beneficiosos de la vortioxetina sobre la capacidad funcional y los síntomas depresivos, cuando se analiza a los pacientes según subgrupos de pacientes clínicos y características demográficas basales. Se vio una mejora de la puntuación del UPSA en pacientes tratados con vortioxetina ($\Delta+2.94$, $p<0.001$) vs placebo que con duloxetina ($\Delta+0.38$, $p=0.637$) vs placebo. Se demostró en este estudio un mejor resultado en el test para hombres, pacientes de ≥ 55 años, pacientes con un nivel educacional inferior al instituto y en pacientes desempleados.

Baune et al. (2018)¹⁹ también llevaron a cabo un estudio cuyo objetivo principal y secundario fueron analizar los cambios en el DSST y en el UPSA-B, respectivamente. Este último valora cómo se manejan los pacientes en ámbito de la comunicación y la administración de las finanzas. No hubo un efecto estadísticamente significativo ni para la vortioxetina ni para la paroxetina respecto al placebo ($DSST_{VORTIOXETINA}= 0.03$, $DSST_{PAROXETINA}= -0.11$, $UPSA-B_{VORTIOXETINA}=0.42$, $UPSA-B_{PAROXETINA}=0.62$). Sin embargo, numéricamente se obtuvieron mejores resultados para todos los test utilizados a favor de la vortioxetina (0.49 para la vortioxetina y 0.05 para la paroxetina), con un tamaño de efecto estandarizado de 0,5.

M. Fava et al. (2014)²⁰, observaron una mejora significativa para el test CPFQ, que evalúa los síntomas cognitivos y el funcionamiento físico subjetivo reportado por el paciente, principalmente en los pacientes que al principio del estudio presentaron síntomas cognitivos relevantes.

La variable principal estudiada por McIntyre et al. (2014)²¹, fue los cambios en la puntuación z, definida como la suma ponderada por igual de las puntuaciones obtenidas en el DSST y dos subtest del RAVLT. Se obtuvo que con una diferencia media respecto al placebo de 0.36 [95% CI: 0.22;0.50] (vortioxetina 10 mg, $p < 0.0001$) y 0.33 [95% CI: 0.19; 0.47] (vortioxetina 20 mg, $p < 0.0001$). Además, se demostró que el efecto que ejerce el fármaco como antidepresivo es independiente de los beneficios que genera sobre la función cognitiva puesto que se vio una mejora en el test MADRS, que evalúa los síntomas depresivos, al aumentar la dosis de vortioxetina, que no se vio en los resultados del rendimiento cognitivo. Este hecho podría explicarse ya que el fármaco ejerce su efecto antidepresivo mediante un mecanismo diferente por el que mejora los síntomas cognitivos.

Posteriormente, Harrison et al. (2016)²² ampliaron el número y variedad de las pruebas realizadas en el estudio de McIntyre et al. (2014) porque quisieron determinar qué dominios cognitivos mejoraban con el tratamiento con vortioxetina. Sin embargo, los resultados del estudio mostraron que no hay evidencia de compromiso específico con un dominio cognitivo particular, sino que el tratamiento parece beneficiar el rendimiento en una gran variedad de estos dominios.

Tomando como base el estudio de McIntyre et al. (2014), McIntyre (2017)²³, quisieron investigar los efectos de la vortioxetina tanto en las medidas objetivas cognitivas como en las subjetivas, según si el paciente era trabajador o desempleado y según el tipo de empleo. Se obtuvo una mejor puntuación para el DSST y para ambas dosis de vortioxetina (10mg/día y 20mg/día) vs placebo en los pacientes trabajadores que en la población general y una puntuación aún más alta para los pacientes trabajadores considerados como “profesionales”, los cuales ocupan puestos del tipo de gerente, administrador o profesionales de la salud o la enseñanza.

Nierenberg et al (2019)²⁴, también quisieron demostrar la mejora de la puntuación en el test DSST y UPSA-B tanto para el tratamiento con vortioxetina

en monoterapia como en tratamiento conjunto con ISRS, sin embargo, a pesar de que la puntuación para ambos test mejoró, no se obtuvieron diferencias clínicamente relevantes o estadísticamente significativas en ambos tratamientos.

A parte de demostrar la mejora del deterioro cognitivo en la MDD, Chokka et al. (2019)²⁵ demostraron que existe una asociación estadísticamente significativa entre esta mejora de los síntomas cognitivos y la productividad en el lugar de trabajo después de hasta 56 semanas de tratamiento con vortioxetina. Los resultados se midieron mediante la correlación parcial entre los cambios en el PDQ-D-20, mide los cambios en los síntomas cognitivos reportados por los pacientes, y el WLQ, que mide la pérdida de productividad.

En un metaanálisis realizado por RS McIntyre et al. (2016)²⁶ se demostró la mejora en la puntuación del DSST significativamente superior para la vortioxetina que para el placebo con un tamaño de efecto estandarizado de 0.35, superior al establecido como límite mínimo, 0,2. Por tanto, se observó que el fármaco puede mejorar la función cognitiva con un grado de significación clínica de pequeño a moderado.

J. Smith et al. (2018)²⁷ observaron que la vortioxetina reduce la señal BOLD durante la realización de la tarea de memoria N-back. Esta señal está presente en estructuras neurales definidas como hiperactivas en pacientes deprimidos, entre las que encontramos el córtex frontal o el giro cingulado. Para evaluar los cambios en esta señal, se llevaron a cabo las tareas N-back, las cuales consisten en trabajos de memoria visual. Los resultados de estas tareas fueron analizados posteriormente mediante resonancias magnéticas funcionales. De estas resonancias se obtuvo que la vortioxetina puede mejorar la eficiencia y reducir el esfuerzo requerido para completar tareas ejecutivas ya que reduce la activación y consumo de energía en la corteza prefrontal dorsolateral y el hipocampo, lo que indica una mayor eficiencia del proceso mientras se mantiene el rendimiento conductual.

Además, según O. Troian et al (2020)²⁸, se ha visto que alteraciones en el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-1) pueden ser las responsables de la patogénesis de algunos de los aspectos del MDD. Después de 8 semanas de tratamiento con vortioxetina se vio una disminución del nivel de la

IGF-1 respecto al grupo placebo (165.9 ±55.7 ng/ml vs 257.9 ±104.4, p < 0.0001), además de una mejora en la puntuación de todos los test evaluados.

Por último, se ha estudiado también el posible efecto procognitivo de la vortioxetina. M. Al-Sukhni et al. (2015)²⁹ observaron en un estudio celular hipocampal y piramidal *in vitro* que el fármaco potenciaba la transmisión sináptica excitatoria y la plasticidad, asociadas con el aprendizaje y la memoria, mientras que el escitalopram no mostraba este efecto. Además, también descubrieron que la vortioxetina aumenta la acetilcolina, implicada en el aprendizaje y la memoria, y la histamina, implicada en la atención, la vigilancia y la memoria. En varios estudios, se trataron ratas con un inhibidor de la triptófano hidroxilasa, para generar una depleción central de 5-HT y deteriorar la cognición. La vortioxetina mostró una reversión de este deterioro inducido, evaluado mediante los test de reconocimiento de nuevos objetos y de memoria espacial.

En todos los estudios se demostró, que el efecto beneficioso de la vortioxetina sobre los síntomas cognitivos es, en su mayoría, independiente del efecto de alivio sobre los síntomas depresivos. También, se ha recalcado la necesidad de estudios a largo plazo.

VII. SEGURIDAD SEGÚN IPT

Los datos de seguridad¹³ se basan fundamentalmente en la información proporcionada por los 3.904 pacientes incluidos en los ensayos clínicos a corto plazo. La exposición a largo plazo incluyó 1.105 pacientes expuestos al menos 6 meses y 845 al menos 12 meses. Dos tercios de los pacientes eran mujeres; la mayoría de raza caucásica. La edad media de la población incluida fue 46 años, con 290 pacientes (10%) ≥ 65 años y sólo 30 (1,1%) ≥ 75 años.

Los acontecimientos adversos más frecuentemente comunicados con la administración de 5 a 20 mg fueron náuseas (34%), cefalea, mareo, diarrea, vómitos y estreñimiento. Asimismo, se han comunicado (≥ 2%) sueños anormales, disminución del apetito, prurito generalizado e influenza. Los pacientes que recibieron vortioxetina durante un período prolongado (1 año) comunicaron con mayor frecuencia náuseas (17,5%), cefalea (13,2%) y nasofaringitis (10,5%).

Con respecto a los riesgos asociados a los antidepresivos:

- El **riesgo de ideación o conducta suicida** se evaluó mediante la comunicación de acontecimientos adversos y la escala *Columbia-Suicide Severity Rating Scale*. En el desarrollo clínico se comunicaron 1 suicidio y 9 intentos en pacientes tratados con el fármaco. Según los acontecimientos reportados, la incidencia de ideación suicida fue equivalente a la de placebo (placebo 0,5% vs. vortioxetina 0,4% en estudios a corto plazo; en los estudios abiertos a largo plazo fue algo mayor 0,5%). Aun así, dado que la ideación o conducta suicida se considera un efecto de clase para los antidepresivos, es necesaria una monitorización estrecha y se considera como un riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos.

- **No puede descartarse el riesgo de desarrollar manía o hipomanía**, dado que los pacientes con antecedentes fueron excluidos de los ensayos.

- En relación con los **trastornos del sueño**, la incidencia de insomnio (3,9%) y somnolencia (3,0%) los despertares nocturnos y retraso de la fase de sueño en pacientes tratados con vortioxetina fue similar a placebo, e inferior a lo comunicado para duloxetina.

- Respecto a la influencia en la **esfera sexual**, la incidencia global de acontecimientos comunicada con vortioxetina fue 1,6% (0,9% con placebo, 4,5% con duloxetina y 12,4% con venlafaxina). Los acontecimientos más frecuentes fueron disminución de la libido, disfunción eréctil y eyaculación retrasada. Cuando la función sexual se exploró específicamente (puntuación en la Arizona Sexual Experience Scale) 38% de los pacientes tratados con vortioxetina comunicaron acontecimientos adversos relacionados (vs. 48% duloxetina y 32% placebo).

- No se observó un incremento respecto a placebo en la incidencia de acatisia (0,7% vs. 0,6%) o discinesia (0,3% vs. 0,3%).

- No parece provocar de forma significativa síntomas de retirada para recomendar una retirada gradual.

- Respecto a los **efectos adversos cardiovasculares**, la incidencia de hipertensión arterial fue similar a la del placebo (1,3%). Las dosis altas de vortioxetina (40 mg/ día) mostraron una clara tendencia a incrementar el intervalo QT.

- De acuerdo a los datos actuales y en relación al **riesgo de sangrado** (por la inhibición de la agregación plaquetaria derivada de la inhibición del transportador de serotonina) no se observaron alteraciones relevantes en el recuento de plaquetas o la incidencia de hemorragia (1,4% vs. 1,3% placebo).

- En los ensayos clínicos no se detectó un riesgo significativo de hiponatremia, incluido el estudio realizado en ancianos.

VIII. ESTUDIO DEL GRADO DE CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS DE USO ESTABLECIDOS PARA LA VORTIOXETINA

Durante mi período de estancias tuteladas en el centro asistencial doctor Esquerdo, el cual tuvo lugar entre 13/01/2020 y 11/03/2020, llevé a cabo un estudio del grado de cumplimiento de los criterios de uso establecidos para la vortioxetina, junto con la fluvoxamina, para poder observar en qué medida los fármacos prescritos se ajustan a las indicaciones y posología descritas en su ficha técnica. Los criterios que analizamos fueron:

- Si se prescriben para la indicación descrita en su ficha técnica.
- Si la posología inicial es la descrita en la ficha técnica.
- Si la posología de mantenimiento es la prescrita en la ficha técnica.
- Si la duración mínima del tratamiento es la descrita en la ficha técnica.

Repasamos primero cuáles son sus indicaciones y posología.

La vortioxetina está indicada²⁹ para el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

En cuanto a la posología:

- La dosis inicial recomendada en adultos: 10mg/día.
- Dosis de mantenimiento: 5-20mg/día.
- Dosis máxima recomendada: 20mg/día.
- Duración mínima tratamiento: 6 meses.
- Dosis inicial en >65 años: 5mg/día.
- No recomendado en niños.

RESUMEN GRADO DE CUMPLIMIENTO DE LOS CRITERIOS DE USO ESTABLECIDOS DESDE 01/01/2017 HASTA 19/02/2020

Tabla 4. Resumen individual del grado de cumplimiento de los criterios de uso establecidos

	INDICACIÓN DE USO	DOSIFICACIÓN INICIAL	DOSIFICACIÓN DE MANTENIMIENTO	DURACIÓN MÍNIMA DEL TRATAMIENTO
PACIENTE 96022	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	DESCONOCIDO*
PACIENTE 59921	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	DESCONOCIDO*
PACIENTE 55812	NO CUMPLE	CUMPLE	DESCONOCIDO*	DESCONOCIDO*
PACIENTE 89122	CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	DESCONOCIDO*
PACIENTE 97712	NO CUMPLE	NO CUMPLE	CUMPLE	DESCONOCIDO*
PACIENTE 92222	NO CUMPLE	CUMPLE	CUMPLE	DESCONOCIDO*

* Duración del tratamiento desconocida por alta del centro.

* Dosificación de mantenimiento desconocida por duración del tratamiento insuficiente.

* Duración desconocida puesto que sigue en tratamiento con el fármaco, habiendo alcanzado 3 meses de tratamiento.

RESUMEN PACIENTES

Tabla 5. Resumen total de pacientes para grado de cumplimiento de los criterios de uso establecidos

CRITERIOS	CUMPLE	NO CUMPLE	DESCONOCIDO
Indicación de uso	2 (33,33%)	4 (66,67%)	0
Dosificación inicial	4 (66,67%)	2 (33,33%)	0
Dosificación mantenimiento	5 (83,3%)	0	1 (16,67%)
Duración mínima tratamiento	0	0	6 (100%)

El motivo por el que este fármaco fue seleccionado para hacer el estudio grado de cumplimiento de los criterios de uso establecidos es porque es un medicamento relativamente nuevo en el campo de la depresión.

Podemos observar, tras el estudio de los pacientes, que en apenas un 33,33% de los pacientes, se ha prescrito la vortioxetina dentro de la indicación de su ficha técnica. Sin embargo, el 66,67% de los pacientes cumple con la dosis recomendada de inicio (10mg/día) mientras que un 33,33% no lo hace, habiéndose prescrito dosis iniciales más altas. Un 83,33% de los pacientes,

presenta una dosis de mantenimiento correcta (5-20mg/día) mientras que hay un caso cuya dosis de mantenimiento hemos considerado que no se conoce porque la duración del tratamiento fue de 2 días. En cuanto a la duración del tratamiento, se desconoce en todos los casos (100%), 4 casos fueron dados de alta, por lo que se pierde la continuación del tratamiento, y 2 casos presentan una duración insuficiente del tratamiento, a pesar de seguir en tratamiento con la vortioxetina, por lo que habrá que hacer un seguimiento.



6. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Tras el análisis de la eficacia clínica y la seguridad se ha visto que la vortioxetina es un antidepresivo de una nueva clase y en este contexto, representa una alternativa más. Ha demostrado su eficacia en el tratamiento de los episodios de depresión mayor y en la prevención de nuevos episodios. No hay evidencia de pérdida de eficacia con el tratamiento prolongado a un año. Si bien sólo se dispone de estudios de eficacia relativa con respecto a ISRSN, dado que la mejoría de los síntomas depresivos no ha resultado superior a las opciones terapéuticas que se ha comparado, **no es esperable que represente una ventaja respecto a los tratamientos recomendados**. De hecho, la comparación mediante un meta-análisis del efecto (respuestas y remisiones) de vortioxetina en relación con venlafaxina y duloxetina en los estudios comparativos, parece sugerir que la eficacia es algo menor. Por ello, en todo caso, vortioxetina podría considerarse una elección más entre las disponibles.

Su mecanismo de acción supone una diferencia con respecto a los actualmente disponibles, lo que en principio podría representar una potencial ventaja terapéutica. En este sentido, la compañía ha tratado de identificar una **acción sobre el deterioro cognitivo** presente en la depresión, sin que los resultados permitan claramente atribuirle un efecto específico distinto al propio como antidepresivo ejercido por otros medicamentos ISRS. Por otro lado, en aquellos pacientes con mayor componente de ansiedad, se observó mejoría de las escalas relacionadas, aunque en los ensayos clínicos llevados a cabo en pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada se ha detectado un efecto muy modesto, que cuestiona el observado en los pacientes con depresión. Por tanto, las posibles diferencias en su mecanismo de acción con respecto a las alternativas disponibles no parecen tener un impacto claro en el beneficio clínico.

El **perfil de seguridad** es cualitativamente similar al conocido para los inhibidores de recaptación de serotonina y serotonina/ noradrenalina, aunque salvo por las náuseas, presenta una menor frecuencia de efectos adversos. En principio presenta un perfil más favorable en la esfera sexual, menor riesgo de abuso y posibilidad de retirada sin necesidad de reducción gradual de la dosis. Para documentar con más precisión efectos infrecuentes pero graves es preciso un seguimiento poscomercialización cuidadoso.

Por tanto, se ha concluido que la vortioxetina representa una alternativa más a los tratamientos disponibles en el tratamiento de la depresión mayor sin que represente una ventaja en cuanto a su eficacia antidepresiva. Además, cuenta con una evidencia limitada y el coste del tratamiento es superior.



F. BIBLIOGRAFÍA

1. Benítez-Moreno JM, Casquero-Ruiz R, Manzanera-Escartí R, Mínguez-Villar JC. Guía de Buena Práctica Clínica en Depresión y ansiedad generalizada con presentación de síntomas somáticos. España: Organización Médica Colegial de España; 2010.
2. Arbesú-Prieto JA, Gonçalves-Estella F, Madueño-Caro AJ, Pérez-Solà V, Villalta-Macia L. Guía de Buena Práctica Clínica en Algoritmos de decisión en depresión. España: Organización Médica Colegial de España; 2011.
3. JM Haro, C Palacín, G Vilagut, M Martínez, M Bernal, I Luque, et al. Prevalencia de los trastornos mentales y factores asociados: resultados del estudio ESEMeD-España. *Med Clin (Barc)*. 2006;126(12):445-51.
4. Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.
5. A Qaseem, MJ Barry, D Kansagara. Nonpharmacologic versus pharmacologic treatment of adult patients with major depressive disorder: A clinical practice guideline from the american college of physicians. *Ann Intern Med*. 2016;164:350-359. doi:10.7326/M15-2570
6. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Guía de Práctica Clínica sobre el Manejo de la Depresión en el Adulto. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Galicia (avalia-t); 2014. Guías de Práctica Clínica en el SNS: Avalia-t 2013/06
7. Grupo de Recomendaciones en Farmacoterapia de la Comunidad de Madrid. Criterios para la utilización de antidepresivos en pacientes con depresión mayor[Internet]. Madrid:Consejería de Sanidad, Servicio Madrileño de Salud; Agosto 2011. 24 p. (Criterios; no. 2). Disponible en: http://www.madrid.org/cs/Satellite?cid=1142668339980&language=es&pagename=PortalSalud%2FPAGE%2FPTSA_pintarContenidoFinal&vest=1156329914024
8. Keefe RS, McClintock SM, Roth RM, Doraiswamy PM, Tiger S, Madhoo M. Cognitive effects of pharmacotherapy for major depressive disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014;75(8):864-76. doi: 10.4088/JCP.13r08609
9. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry*. 2018;31:26–31. doi:10.1097/YCO.0000000000000378
10. Marazzati D, Consoli G, Picchetti M, Carlini M, Faravelli L. Cognitive impairment in major depression. *Eur J Pharmacol*. 2010;626:83-86. doi: 10.1016/j.ejphar.2009.08.046
11. Schatzberg AF, Nemeroff CB. *The American Psychiatric Association Publishing Textbook of Psychopharmacology*. (Fifth edition). Arlington, Virginia: American Psychiatric Association Publishing; 2017.
12. Ficha Técnica de la vortioxetina. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios.
13. Sánchez-Morla E; Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Comunidad Autónoma de Castilla La Mancha, Comunidad de Navarra. Informe de posicionamiento terapéutico de vortioxetina (Brintellix). España: Agencia Española del Medicamento; 2015.
14. Levada OA, Troyan AS. Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. *J Affect Disord*. 2019;250:114-22. doi: 10.1016/j.jad.2019.03.040
15. Vieta E, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram. *J Affect Disord*. 2018;227:803-9. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.053
16. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015;40(8):2025-37. doi: 10.1038/npp.2015.52
17. Christensen MC, Loft H, McIntyre RS. Vortioxetine improves symptomatic and functional outcomes in major depressive disorder: A novel dual outcome measure in depressive disorders. *J Affect Disord*. 2018;227:787-94. doi: 10.1016/j.jad.2017.11.081
18. Keefe RSE, Nomikos G, Zhong W, Christensen MC, Jacobson W. A Subgroup Analysis of the Impact of Vortioxetine on Functional Capacity, as Measured by UPSA, in Patients with Major Depressive Disorder and Subjective Cognitive Dysfunction. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21(5):442-7. doi: 10.1093/ijnp/pyy020
19. Baune BT, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study. *J Affect Disord*. 2018;229:421-28. doi: 10.1016/j.jad.2017.12.056
20. Fava M, Lophaven S, Olsen C. Effects of vortioxetine on cognitive symptoms of major depressive disorder (MDD). *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17:61. doi: 10.1017/S1461145714000741
21. McIntyre RS, Lophaven S, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2014;17(10):1557-67. doi: 10.1017/S1461145714000546
22. Harrison JE, Lophaven S, Olsen CK. Which Cognitive Domains are Improved by Treatment with Vortioxetine?. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(10): 1–6. doi:10.1093/ijnp/pyw054

23. McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, Loft H, Lam RW, Christensen MC. Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Functioning in Working Patients With Major Depressive Disorder. *J Clin Psychiatry*. 2017;78(1):115-21. doi: 10.4088/JCP.16m10744
24. Nierenberg AA, Loft H, Olsen CK. Treatment effects on residual cognitive symptoms among partially or fully remitted patients with major depressive disorder: A randomized, double-blinded, exploratory study with vortioxetine. *J Affect Disord*. 2019;250:35-42. doi: 10.1016/j.jad.2019.02.006
25. Chokka P, Bougie J, Proulx J, Tvistholm AH, Ettrup A. Long-term functioning outcomes are predicted by cognitive symptoms in working patients with major depressive disorder treated with vortioxetine: results from the AtWoRC study. *CNS Spectr*. 2019;24:616-27. doi:10.1017/S1092852919000786
26. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The Effects of Vortioxetine on Cognitive Function in Patients with Major Depressive Disorder: A Meta-Analysis of Three Randomized Controlled Trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19(10):1-9. doi: 10.1093/ijnp/pyw055
27. Smith J, Browning M, Conen S, Smallman R, Buchbjerg J, Larsen KG, et al. Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the N-back working memory task: a randomised neuroimaging trial in remitted depressed patients and healthy controls. *Mol Psychiatry*. 2018;23(5):1127-33. doi: 10.1038/mp.2017.104
28. Troian O, Levada O. Serum insulin-like growth factor-1 levels in patients with major depressive disorder and change after two months' vortioxetine treatment. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2020;31:S58-9. doi: 10.1016/j.euroneuro.2019.12.080
29. Al-Sukhni M, Maruschak NA, McIntyre RS. Vortioxetine: a review of efficacy, safety and tolerability with a focus on cognitive symptoms in major depressive disorder. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(8):1291-304. doi: 10.1517/14740338.2015.1046836

