

VORTIOXETINA UN ANTIDEPRESIVO EFICAZ Y BIEN TOLERADO, CON EFECTO PRO-COGNITIVO

Pablo M. Bagnati



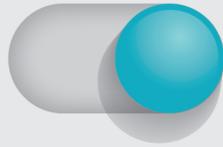
ROEMMERS

CONCIENCIA POR LA VIDA



LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

**NUEVO
LANZAMIENTO**



PROCETINA®

Vortioxetina

**INNOVACIÓN TERAPÉUTICA
EN LA DEPRESIÓN Y SUS
SÍNTOMAS COGNITIVOS**



PRESENTACIONES:

- PROCETINA** 5mg x 30 comprimidos.
- PROCETINA** 10 mg x 30 comprimidos.
- PROCETINA** 20 mg x 30 comprimidos.



CONTENIDO

INTRODUCCIÓN	3
LA DISFUNCIÓN COGNITIVA DE LA DEPRESIÓN: ESTADO DEL CONOCIMIENTO	4
ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EFICIENTES EN DEPRESIÓN: VORTIOXETINA, UN ANTIDEPRESIVO MULTIMODAL	5
MECANISMO DE ACCIÓN DE VORTIOXETINA: UN FÁRMACO MULTIMODAL	
ENSAYOS CLÍNICOS QUE DEMOSTRARON LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE VORTIOXETINA	
VORTIOXETINA CON EFECTO PRO-COGNITIVO INDEPENDIENTE DE LA MEJORÍA ANÍMICA	
VORTIOXETINA EFICAZ EN ANHEDONIA	
VORTIOXETINA Y SU EFECTO SOBRE LA ANSIEDAD	
VORTIOXETINA EN DEPRESIÓN BIPOLAR. RIESGO DE <i>SWITCH</i>	
VORTIOXETINA EN LAS GUÍAS INTERNACIONALES DE BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS. PERFIL DE EFECTOS ADVERSOS, EFECTO PRO-COGNITIVO Y SÍNDROME DE DISCONTINUACIÓN	
VORTIOXETINA: TOLERANCIA, ACEPTABILIDAD Y SEGURIDAD	
CONCLUSIONES	15
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	16

Coordinación de edición: Lic. Carolina Pangas - editorial@polemos.com.ar

Diseño y diagramación: D.I. Pilar Diez - mdpdiez@gmail.com

Diseño de tapa: Silvia Ojeda - jsilviaojeda@gmail.com

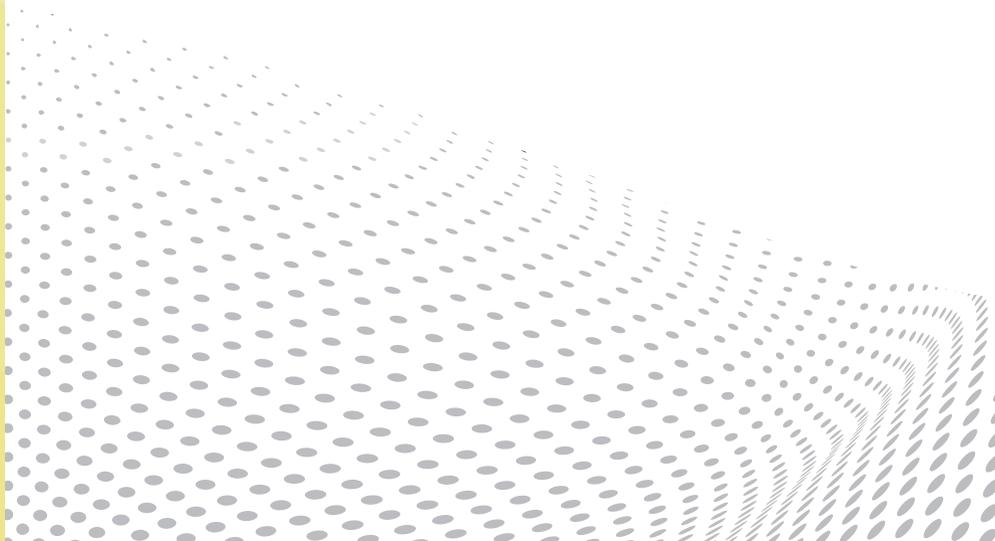
VORTIOXETINA UN ANTIDEPRESIVO EFICAZ Y BIEN TOLERADO, CON EFECTO PRO-COGNITIVO

Pablo M. Bagnati

Médico especialista en Psiquiatría

Coordinador de Neuropsiquiatría e Investigador Principal, Servicio de Neurología Cognitiva (FLENI)

Docente Responsable Carrera de Neuropsicología Clínica, UBA.



Introducción

La depresión es la enfermedad más prevalente de la neuropsiquiatría y se calcula que afecta a más de 300 millones de personas alrededor del mundo. Se estima que el 3,8 % de la población experimenta depresión, incluido el 5 % de los adultos (4 % entre los hombres y el 6 % entre las mujeres) y el 5,7 % de los adultos mayores de 60 años (1). La depresión es aproximadamente un 50 % más frecuente entre las mujeres que entre los hombres. En todo el mundo, más del 10 % de las embarazadas y de las mujeres que acaban de dar a luz experimentan depresión (2). Es el resultado de interacciones complejas entre factores sociales, psicológicos y biológicos. Aunque los factores contribuyentes y la presentación de los síntomas varían de paciente a paciente, el trastorno depresivo mayor (TDM) puede entenderse como una inflexibilidad en los circuitos que procesan información cognitiva y emocional y que regulan la motivación y la excitación (Ver *Figura 1*) (3). La depresión aumenta el riesgo de trastornos por uso de sustancias y de enfermedades cardiovasculares, endocrinas o autoinmunes; lo contrario también es cierto, lo que significa que las personas con estas condiciones y otras tantas tienen un mayor riesgo de depresión. Es la mayor causa de suicidio, y hoy se sabe que hay cerca de 1 millón de suicidios por año en el mundo.

Cada dólar invertido en la ampliación del tratamiento para la depresión y la ansiedad determina un retorno de 4 dólares en mejor salud y habilidad para trabajar (4). El tratamiento habitual implica psicoterapia o medicación antidepresiva, pero se sabe que en la mayoría de los casos, la combinación de los dos suele ser más eficiente que dichos tratamientos por sí solos. Aunque hay tratamientos eficaces para la depresión, más de la mitad de los afectados en todo el mundo no los recibe.

Como sucede con otros trastornos neuropsiquiátricos, las predisposiciones genéticas y los factores ambientales contribuyen e interactúan entre sí en la fisiopatología y el tratamiento del TDM (5). Con respecto a la genética y depresión, la contribución de cada gen es pequeña y las variaciones genéticas interactúan con las exposiciones ambientales (6). La exposición crónica al estrés y las experiencias traumáticas, particularmente durante la infancia, se encuentran entre los factores de riesgo más importantes (7), provocando neuroinflamación (frente al estrés crónico o a estados patológicos), que forma parte de la fisiopatología del TDM. En la *Figura 1* se ilustran estos múltiples factores que convergen de maneras que aún no se comprenden completamente como causantes de los síntomas del TDM. Aunque heterogéneos y distintos para cada paciente, estos síntomas comparten caracte-

Figura 1. Depresión: un desorden biopsicosocial multifactorial complejo



Modificado de Page Chloe et al. *Beyond the serotonin deficit hypothesis: communicating a neuroplasticity framework of major depressive disorder. Molecular Psychiatry; May 2024: 1-12. Springer Nature.* (3)

rísticas de disfunción en los circuitos cerebrales que procesan información emocional y cognitiva, regulando funciones de supervivencia como la energía y la motivación. Cuando estos circuitos se alteran, es cuando el paciente inicia un estado caracterizado por estado de ánimo deprimido, anhedonia, y disfunción en motivación, alteración del apetito y trastornos del sueño (8). Por el contrario, los sujetos sin depresión, conservan la flexibilidad cognitiva entre diferentes contextos ambientales con respuestas apropiadas y/o adaptativas a los cambios.

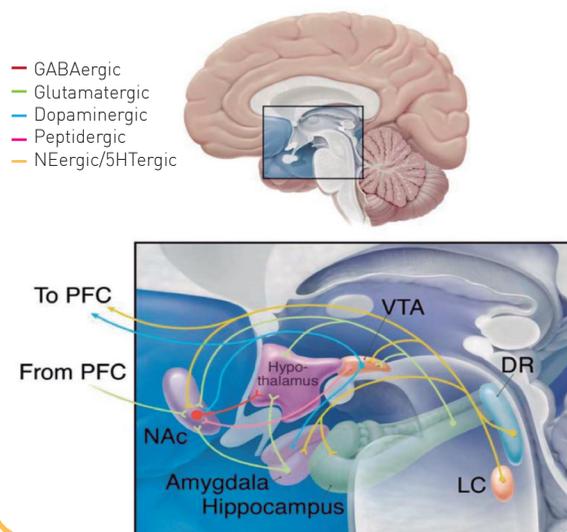
La disfunción cognitiva de la depresión: estado del conocimiento

Los déficits cognitivos son una característica del TDM, incluida la disfunción ejecutiva y los trastornos de la atención y la memoria (8, 9). En la depresión, el paciente comienza con un patrón de procesamiento de información negativa, que va provocando un deterioro de la flexibilidad cognitiva y emocional. La flexibilidad cognitiva, un dominio del funcionamiento ejecutivo que depende de la corteza prefrontal (PFC) (ver Figura 2), se define como la capacidad de ajustar la atención, los objetivos y las acciones de acuerdo con un entorno cambiante. Los participantes con TDM tardan más en adaptarse a las reglas cambiantes en las tareas de flexibilidad cognitiva (10). De manera similar, la flexibilidad emocional permite a alguien alternar entre el procesamiento de información emocional y no emocional, así como experimentar y cambiar entre una variedad de respuestas, en lugar de quedar limitado a un repertorio reducido o rígido de emociones. Las personas con un diagnóstico de TDM o síntomas de depresión muestran deficiencias en ambos tipos de flexibilidad emocional (11, 12). En conjunto, estos hallazgos dan como resultado una tendencia a perseverar en la información negativa y una capacidad deteriorada para responder a información positiva en personas con TDM. En un estudio actual (13) que investigó la existencia de una asociación bidireccional entre los síntomas depresivos y la función cognitiva en más de 8.000 (ocho mil) adultos ingleses de 50 años o más durante un seguimiento de 16 años, mayores síntomas depresivos se asociaron con peor memoria al inicio del estudio y cambios de memoria más pronunciados con el tiempo. Un

cambio lineal gradual en los síntomas depresivos contribuyó a la pérdida acelerada de la memoria y viceversa, lo que sugiere que el estado de ánimo psicológico y el rendimiento de la memoria están intrínsecamente asociados.

La Figura 2 muestra circuitos neuronales en el cerebro que pueden contribuir a los síntomas depresivos (14). Si bien la mayoría de las investigaciones en el campo de la depresión se han centrado en el hipocampo (HP) y la corteza prefrontal (PFC), cada vez se reconoce más que varias estructuras subcorticales implicadas en la recompensa, el miedo y la motivación también están involucradas en la enfermedad. Estos incluyen el núcleo accumbens (NAc), la amígdala y el hipotálamo. La figura muestra sólo un subconjunto de las muchas interconexiones conocidas entre estas diversas regiones del cerebro. La figura también muestra la inervación de varias de estas regiones del cerebro por neuronas monoaminérgicas. El área tegmental ventral (VTA) proporciona información dopaminérgica al núcleo accumbens (NAc), la amígdala, la PFC y otras estructuras límbicas. La noradrenalina (del locus coeruleus o LC) y la serotonina (del rafe dorsal [DR] y otros núcleos del rafe) inervan todas las regiones que se muestran en la figura.

Figura 2. Circuitos neurales involucrados en la depresión



Nester E. et al. *Neurobiology of depression (Review)*. *Neuron*, Vol. 34, 13–25, March 28, 2002. (14)

Además, existen fuertes conexiones entre el hipotálamo y la vía VTA-NAc. Esto explica por qué la depresión ha sido vista o descrita como un “síndrome de desconexión” (15), ya que la alteración del flujo de neurotransmisión en los circuitos subcortico frontales, como se puede ver por ejemplo en la denominada *depresión vascular* (16), va a impactar en el funcionamiento cognitivo de la persona que la padece, mayormente en las funciones ejecutivas, más allá del compromiso anímico-emocional. Numerosos estudios con imágenes de tensor de difusión (DTI) han identificado anomalías de la sustancia blanca en pacientes con TDM (ver *Figura 3*). En un metanálisis, se localizaron los hallazgos positivos más consistentes en pacientes con TDM dentro de la sustancia blanca frontal derecha, la circunvolución fusiforme derecha, el lóbulo frontal izquierdo y occipital derecho. La disminución de la anisotropía fraccional de la sustancia blanca sugiere una pérdida de integridad de los tractos de fibras de la sustancia blanca que unen el lóbulo prefrontal con la corteza en el lóbulo temporal, el lóbulo occipital y las áreas subcorticales, como la amígdala y el hipocampo (15, 17).

La disfunción cognitiva es un deterioro común en los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) y conduce a problemas debilitantes como días de trabajo perdidos, rendimiento académico deficiente y capacidad reducida para realizar las tareas del día a día. Numerosos estudios han investigado la función cognitiva en la depresión en una variedad de dominios, incluida la atención, la velocidad de procesamiento, la función ejecutiva y

Figura 3. Fascículos que atraviesan las regiones frontales derecha e izquierda de la sustancia blanca (amarillo y verde) involucrados en depresión. Fibras en la rodilla y el cuerpo del cuerpo calloso



Psiquiatría Neurosci 2013;38(1).

la memoria. El metanálisis de las funciones ejecutivas en pacientes deprimidos, encuentra déficits pronunciados en flexibilidad cognitiva, capacidad de inhibición y la fluencia verbal, así como deterioros moderados en la planificación y organización (18). La atención y la concentración también se ven ampliamente afectadas (19). Estos déficits ejecutivos de amplio alcance sugieren un deterioro generalizado en la capacidad de controlar y regular otras funciones y comportamientos de orden inferior, incluida la capacidad de iniciar y detener acciones, monitorear y cambiar el comportamiento para adaptarse a las demandas cambiantes del entorno y planificar. Estas funciones ejecutivas dependen de la integridad y la función coordinada de las subregiones PFC (Córtex Pre Frontal) y ACC (Córtex Cingular Anterior) lateral y medial (20). Congruente con las redes neurales jerárquicas y la neurotransmisión eficiente, se cree que contribuyen fundamentalmente a las importantes deficiencias funcionales de los pacientes deprimidos (21).

Estrategias terapéuticas eficientes en depresión: vortioxetina, un antidepresivo multimodal

Los conocimientos neurobiológicos de los procesos que preceden, precipitan, y pueden perpetuar la depresión, trascendieron la teoría de las monoaminas biógenas. La noción simplista de que la depresión es, por así decirlo, un desequilibrio químico en el cerebro, dio paso a la evidencia de que la depresión está asociada con neuro inflamación (22), disminución de la neurogénesis y de la neuroplasticidad, patología dendrítica y sináptica (23, 24), entre otros procesos, por lo cual aprendimos a reconocerla como una enfermedad neuropsiquiátrica, con tendencia a la recidiva, y que puede ser refractaria a los tratamientos en más de un 30 % de los casos (25). A pesar de contar con diversos antidepresivos, muchos pacientes con depresión no logran resultados de tratamiento adecuados (26) (27). Aunque se han probado muchos medicamentos que dependen de mecanismos de acción que no están relacionados con la monoamina, muchos antidepresivos que usamos, todavía responden a la hipótesis de la monoamina (28). Como resultado, el aumento de las tasas de remisión y respuesta se

ha asociado con una mayor dependencia de estrategias de polifarmacia, que implican combinar anti-depresivos y aumentarlos con otros agentes (29), lo cual no es lo ideal por los eventos adversos (EA), interacciones medicamentosas, repercutiendo en la *compliance* (30). Todo esto demanda nuevos fármacos con nuevos mecanismos de acción, para los pacientes que no responden a los tratamientos anti-depresivos convencionales (31, 32).

El desarrollo de vortioxetina, un anti-depresivo con un nuevo mecanismo de acción, que fue aprobado por la Administración de Medicamentos y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) en septiembre de 2013 para el tratamiento del TDM, marca un interesante camino a los nuevos anti-depresivos de acción multimodal (3, 33).

La vortioxetina tiene acciones multimodales sobre los receptores de serotonina, incluido antagonismo, agonismo o agonismo parcial, según el subtipo de receptor, y se ha demostrado que aumenta la neurotransmisión de serotonina, dopamina, norepinefrina y glutamato en regiones cerebrales emocionales y cognitivas. La vortioxetina parece especialmente eficaz para tratar el deterioro cognitivo en estudios clínicos y preclínicos (34). En investigación experimental, la vortioxetina aumenta

la arborización dendrítica y la plasticidad sináptica del hipocampo (35, 36).

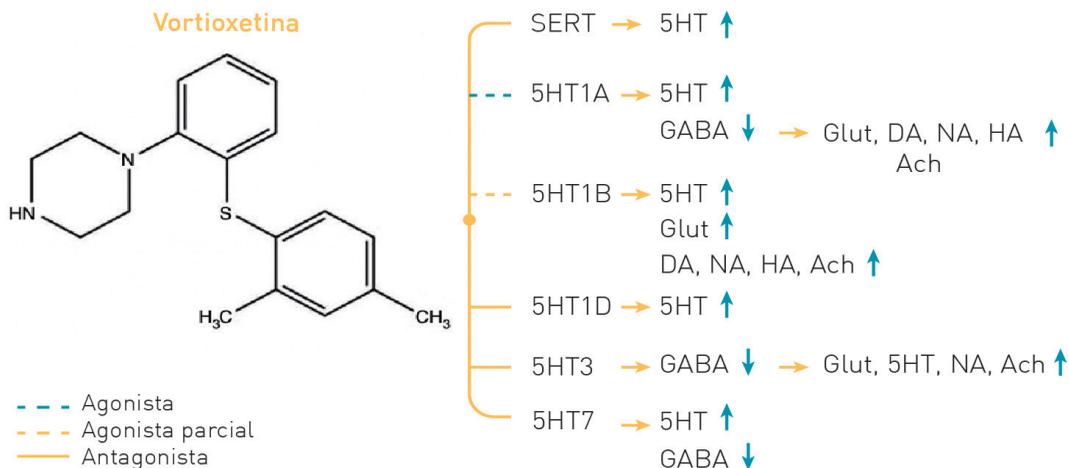
Mecanismo de acción de vortioxetina: un fármaco multimodal

La vortioxetina es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que se une al sitio presináptico de recaptación de serotonina, aumentando el nivel de serotonina (5-HT) en la sinapsis neuronal y uniéndose selectivamente a una variedad de otros receptores de serotonina. Se une selectivamente a los receptores 5-HT₃, 5-HT_{1D} y 5-HT₇ y actúa como antagonista de ellos; trabaja como agonista parcial de los receptores 5-HT_{1B}; y como agonista de los receptores 5-HT_{1A}.

La acción multimodal directa sobre los receptores e indirecta sobre los sistemas de neurotransmisión pueden explicar la eficacia anti-depresiva, el efecto diferencial que se ha demostrado sobre la anhedonia, su acción ansiolítica, y su efecto pro-cognitivo. En las Figuras 4 y 5, se ilustran todas estos mecanismos de acción, que incluyen (37):

- **Antagonista SERT:** el bloqueo de SERT provoca el aumento de los niveles de 5HT en todos los terminales presinápticos 5HT.
- **Agonista 5HT_{1A}:** la estimulación de los autorre-

Figura 4. Mecanismo de acción multimodal de vortioxetina



5HT: serotonina; Ach: acetilcolina; DA: dopamina; GABA: ácido Gamma-aminobutírico; Glut: glutamato; HA: histamina; NA: norepinefrina; SERT: transportadores de la recaptación de serotonina.

Estela Salagre, Iria Grande, Brisa Solé, Jose Sanchez-Moreno y Eduard Vieta. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.). 2018;11(1):48-59 (1).

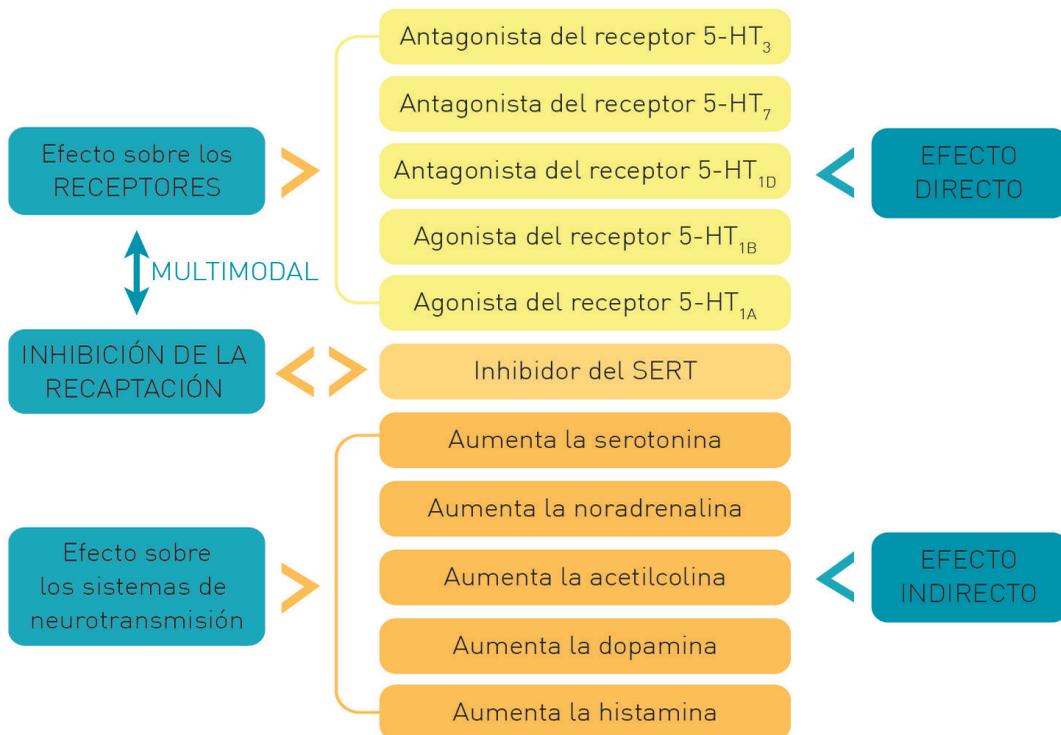
ceptores presinápticos de 5HT_{1A} provoca una desensibilización de los mismos, interrumpiendo el feedback negativo e induciendo por tanto un aumento de la liberación de serotonina. La estimulación de los receptores postsinápticos de 5HT_{1A}, por su parte, inhibe interneuronas GABAérgicas lo cual favorece la liberación de Glut, NA, DA, Ach e HA en el córtex prefrontal.

- **Agonista parcial 5HT_{1B}**: el bloqueo de los autorreceptores 5HT_{1B} gracias a su acción como agonista parcial (o antagonista funcional) aumenta la concentración de 5HT. La acción agonista parcial de vortioxetina sobre los heterorreceptores postsinápticos 5HT_{1B} localizados en las interneuronas GABAérgicas aumenta la liberación de Glut en hipocampo y córtex prefrontal. El bloqueo de estos heterorreceptores postsinápticos 5HT_{1B} aumenta también la liberación de Ach, NA, DA y HA.

- **Antagonista 5HT_{1D}**: el bloqueo de los autorreceptores de 5HT_{1D} aumenta la liberación de 5HT.
- **Antagonista 5HT₃**: el potente bloqueo de los receptores 5HT₃ es el principal mecanismo por el cual se favorece la liberación de Glut en el hipocampo y córtex prefrontal gracias a la interrupción de una importante población de interneuronas GABA. Esto, a su vez, conlleva el aumento de los niveles de NA y Ach.
- **Antagonista 5HT₇**: el bloqueo de los receptores 5HT₇ localizados en las neuronas GABAérgicas de los núcleos del rafe aumenta la liberación de 5HT.

En la *Figura 5* se puede apreciar el espectro de acción multimodal. Se ha propuesto que vortioxetina inhibiría la liberación de GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del organismo, a través de la estimulación de los receptores 5HT_{1A} y esto provocaría de manera secundaria la liberación de

Figura 5. Mecanismos de acción directo e indirecto de vortioxetina [1, 2]



1. Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1297–307.

2. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multi-modal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015;145:43–57.

dopamina (DA), noradrenalina (NA), histamina (HA) y acetilcolina (ACh) en el córtex prefrontal (38). El bloqueo de los heterorreceptores 5HT1B se considera otro mecanismo a través del cual vortioxetina aumentaría la liberación de DA, NA, ACh e HA. Estudios preclínicos apoyan estas hipótesis, ya que se ha observado que vortioxetina aumenta los niveles de ACh, HA, DA y NA en hipocampo y córtex prefrontal medial medidos por microdiálisis (39, 40).

Ensayos clínicos que demostraron la eficacia y seguridad de vortioxetina

La eficacia, seguridad y tolerabilidad de la vortioxetina se han investigado en varios ensayos clínicos a corto plazo (6-12 semanas), aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (ECA), incluido un ensayo con pacientes de edad avanzada, y otros ECA más prolongados, incluido un ECA internacional de prevención de recaídas de hasta 64 semanas de duración y un estudio de extensión abierto de 52 semanas.

En el metanálisis desarrollado por Pae CU y colaboradores (41) se incluyeron 7 (siete) ECA publicados y 5 (cinco) no publicados a corto plazo (6 a 12 semanas). La vortioxetina fue significativamente más efectiva que el placebo, con un tamaño del efecto (diferencia de medias estandarizada [DME]) de $-0,217$ (intervalo de confianza [IC] del 95 %: $-0,313$ a $-0,122$) y con odds ratios (OR) para respuesta y remisión de 1,652. (IC del 95 %: 1,321 a 2,067) y 1,399 (IC del 95 %: 1,104 a 1,773), respectivamente. Los tratados con vortioxetina no difirieron significativamente de los tratados con inhibidores selectivos de la recaptación de norepinefrina/agomelatina con respecto a la DME de la medida de resultado primaria (0,081, $-0,062$ a 0,223) o para la respuesta (OR 0,815, IC del 95 %: 0,585 a 1,135) y tasas de remisión (OR 0,843; IC del 95 %: 0,575 a 1,238). La interrupción debido a la falta de eficacia (OR 0,541; IC del 95 %: 0,308 a 0,950) fue significativamente menos común entre los tratados con vortioxetina que entre los que recibieron placebo, mientras que la interrupción debido a eventos adversos (EA; OR 1,530, 95). % IC: 1,144 a 2,047) fue significativamente más común entre los tratados con vortioxetina que entre los que recibieron placebo. No hubo diferencias significativas en las tasas de interrupción entre la vortioxetina y los comparadores debido a la ineficacia

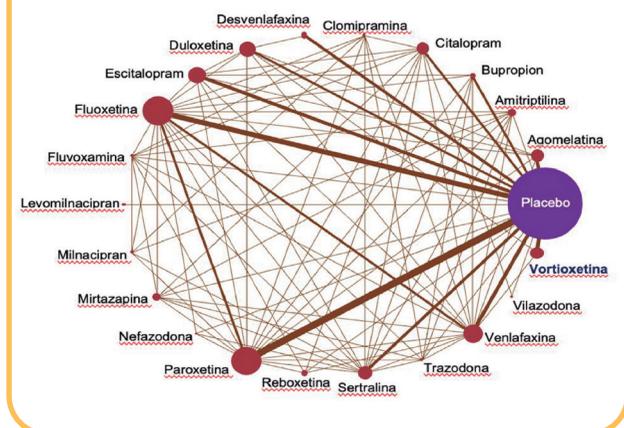
(OR 0,983; IC del 95 %: 0,585 a 1,650), mientras que la interrupción debido a EA fue significativamente menos común en el grupo de vortioxetina que en el grupo de comparación (OR 0,728; IC del 95 %: 0,554 a 0,957).

Un estudio importante para ver la eficacia de vortioxetina comparada con los mejores agentes anti-depresivos usados en la práctica clínica diaria, fue el metanálisis y revisión sistemática de Cipriani y colaboradores (42), que comparó la eficacia y la aceptabilidad de casi todos los antidepresivos existentes en la práctica para el tratamiento agudo de adultos con TDM. Incluyeron una lista completa de 21 antidepresivos y placebo, consideraron tres nuevas medidas de resultados clínicos, y muchos modificadores potenciales del efecto, y utilizaron metodología estadística avanzada para el metanálisis en red : se identificaron 28 552 citas y de éstas se incluyeron 522 ensayos con 116.477 participantes. En términos de eficacia, todos los antidepresivos fueron más efectivos que el placebo. Fueron de interés para vortioxetina los estudios comparativos, donde vortioxetina salió favorecida, hallándose en el grupo de los más eficaces y mejor aceptados: agomelatina, amitriptilina, escitalopram, mirtazapina, paroxetina, venlafaxina y vortioxetina fueron más eficaces que otros antidepresivos (rango de OR 1,19–1,96), mientras que fluoxetina, fluvoxamina, reboxetina y trazodona fueron los fármacos menos eficaces (0,51–0,84). En cuanto a la aceptabilidad, agomelatina, escitalopram, escitalopram, fluoxetina, sertralina y vortioxetina fueron más tolerables que otros antidepresivos (rango de OR 0,43-0,77), mientras que amitriptilina, clomipramina, duloxetina, fluvoxamina, reboxetina, trazodona y venlafaxina tuvieron las tasas de abandono más altas (1,30–2,32). 46 (9 %) de 522 ensayos se calificaron como de alto riesgo de sesgo, 380 (73 %) como moderados y 96 (18 %) como bajo; y la certeza de la evidencia fue de moderada a muy baja (ver Figura 6).

Vortioxetina con efecto pro-cognitivo independiente de la mejoría anímica

Uno de los puntos claves en vortioxetina, era el de saber si su efecto favorable demostrado sobre los dominios cognitivos, especialmente en velocidad de procesamiento y funcionamiento ejecutivo, era

Figura 6. Vortioxetina vs. placebo y comparación de eficacia y aceptabilidad con antidepresivos



Cipriani A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis *Lancet* 2018; 391: 1357–66 . (1)

independiente del que se logra al mejor el estado anímico de los pacientes, sobre todo en la fase aguda. Hay evidencia suficiente de nivel I (metaanálisis de alta calidad con estrechos intervalos de confianza y/o 2 o más estudios randomizados, controlados, con un tamaño de muestra adecuado) que demuestran que vortioxetina tiene un efecto pro-cognitivo independiente de su eficaz tratamiento sobre la esfera afectivo-emocional (43, 44). Uno de los estudios más importantes fue el que tuvo como referencia activa comparativa al agente antidepresivo duloxetina, estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, con duloxetina 60 mg, de grupos paralelos, que evaluó la eficacia y seguridad a corto plazo de la vortioxetina (10-20 mg) sobre la función cognitiva en adultos (de 18 años - 65 años) diagnosticados con trastorno depresivo mayor (TDM) que auto-informaron disfunción cognitiva (43). La eficacia se evaluó utilizando ANCOVA para el cambio desde el inicio hasta la semana 8 en la prueba atencional de sustitución de dígitos-símbolos (DSST). También se incluyó el cuestionario de déficit percibido (PDQ) informado por el paciente y la impresión clínica global (CGI-I) evaluada por el médico, la Evaluación de habilidades basada en el desempe-

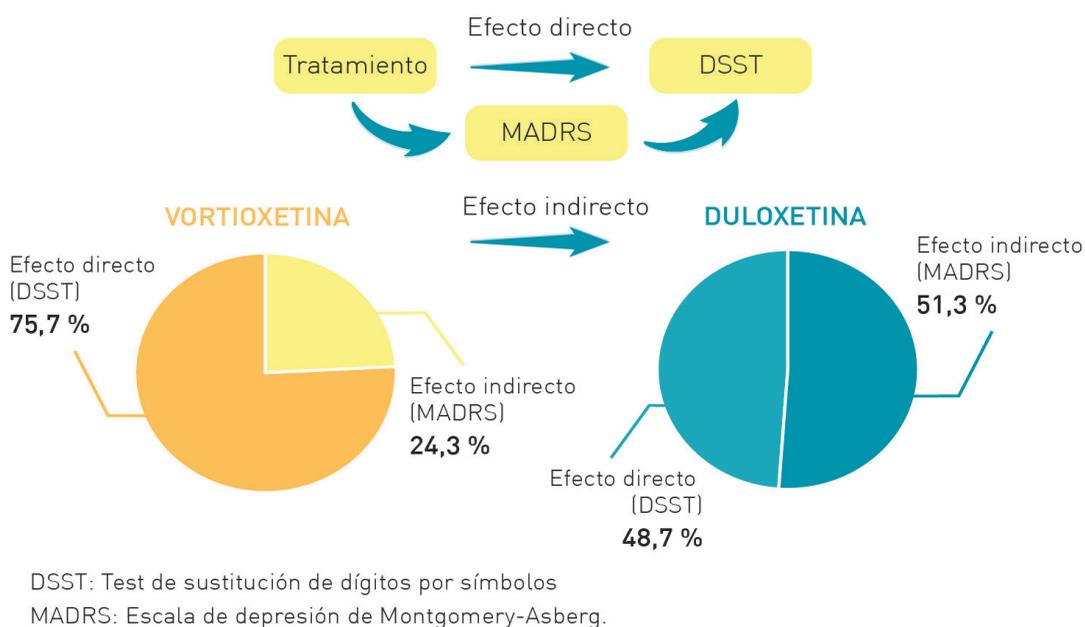
ño (UPSA) (ANCOVA) de la Universidad de San Diego para medir la funcionalidad, MADRS para evaluar la eficacia en la depresión, y un análisis de regresión múltiple pre-especificado (PATH análisis) para calcular los efectos directos versus indirectos de vortioxetina sobre la función cognitiva. Se evaluaron la seguridad y la tolerabilidad en todas las visitas. La vortioxetina fue estadísticamente superior al placebo en DSST (Po0.05), PDQ (Po0.01), CGI-I (Po0.001), MADRS (Po0.05) y UPSA (Po0.001). El PATH análisis indicó que el beneficio cognitivo de la vortioxetina fue principalmente un efecto directo del tratamiento y no un alivio de los síntomas depresivos (ver Figura 7). Duloxetina no fue significativamente diferente del placebo en el DSST o UPSA, pero fue superior al placebo en el PDQ, CGI-I y MADRS.

El PATH análisis demostró que el 75,7 % del efecto de la vortioxetina sobre el funcionamiento cognitivo (rendimiento DSST) podría atribuirse directamente a un efecto del tratamiento independiente y no estuvo mediado por mejoras en el estado de ánimo o los síntomas depresivos (MADRS). Los efectos directos e indirectos de la duloxetina sobre la función cognitiva fueron del 48,7 % y el 51,3 %, respectivamente (ver Figura 7).

Otro estudio relevante para mostrar el efecto pro-cognitivo independiente de vortioxetina, fue el de B. Baune y colaboradores (44), que comparó los efectos de los antidepresivos en la misma prueba atencional de dígitos-símbolos (DSST), y demostró que la vortioxetina tuvo la mayor mejora en DSST frente a todas las clases investigadas de antidepresivos individuales. Fue el único antidepresivo que demostró una mejoría estadísticamente significativa frente a placebo y frente a antidepresivos específicos.

Es probable que la mejora estadísticamente significativa de la vortioxetina en la DSST se deba a su perfil farmacológico único frente a otros antidepresivos. Estos mecanismos incluyen una mayor neurotransmisión de glutamato (a través de la inhibición de las interneuronas del ácido gamma-aminobutírico que expresan heterorreceptores 5-HT3) y neuroplasticidad en regiones del cerebro como el hipocampo y la corteza prefrontal (45, 46). Vortioxetina mejora significativamente la transmisión sináptica excitadora y la neuroplasticidad (aumento de la proliferación celular y maduración) en comparación con los ISRS.

Figura 7. Efecto cognitivo directo de vortioxetina sobre el dominio atencional



Atul R Mahableshwarkar, John Zajecka, William Jacobson, Yinzhong Chen & Richard SE Keefe. 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, 2025-2037.

Además, las mejoras cognitivas con vortioxetina pueden deberse a efectos directos y/o indirectos a través de los sistemas serotoninérgicos, noradrenérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos e histaminérgicos (47).

Es importante destacar que ninguna de las publicaciones anteriores ha evaluado cuantitativamente los efectos comparativos de las clases de antidepresivos y, por lo tanto, este análisis proporciona nuevos conocimientos sobre los efectos de las clases y de los antidepresivos individuales. Las fortalezas del análisis de este trabajo es que incluyen ECA de alta calidad para su inclusión en el análisis, y que además se abordó la importante cuestión de la coherencia entre los efectos directos e indirectos en la red (44).

La vortioxetina y los IRSN fueron las únicas clases de antidepresivos que mostraron una mejoría en DSST versus placebo, y esta diferencia fue estadísticamente significativa en la comparación de vortioxetina versus placebo.

Al comparar los antidepresivos individuales versus el placebo, la vortioxetina, la duloxetina y la sertralina mostraron una mejoría en la DSST versus el

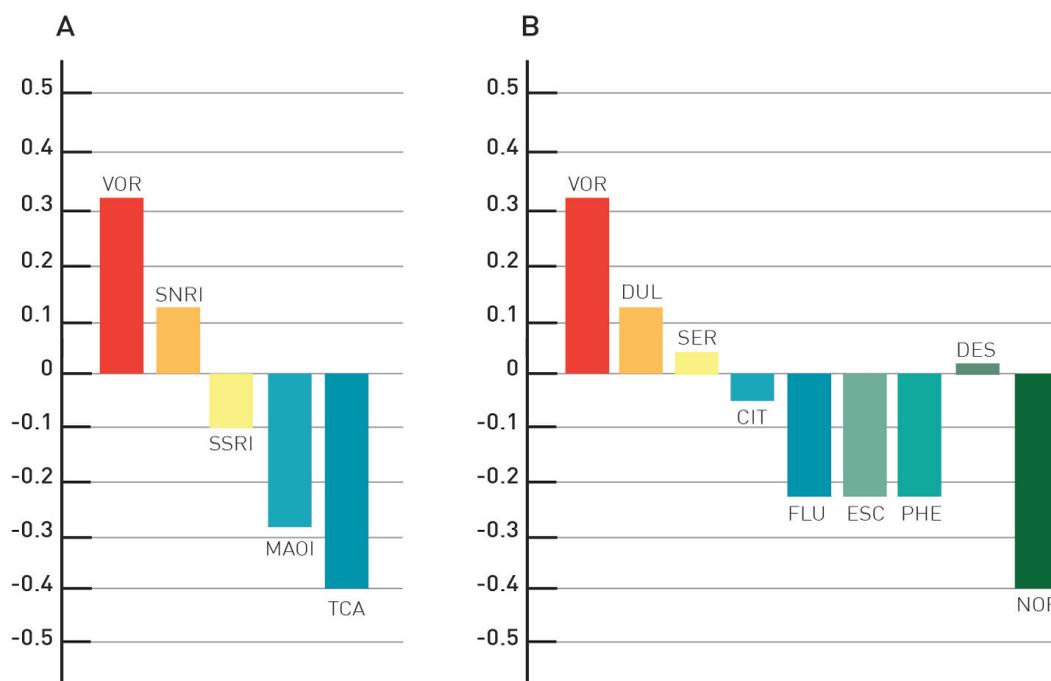
placebo, siendo la vortioxetina el único antidepresivo que mostró una diferencia estadísticamente significativa (ver Figura 8).

Diferencia de medias estandarizada versus placebo (a) análisis por clase y (b) análisis por tratamiento. Abreviaturas: CIT, citalopram; DES, desipramina; DUL: duloxetina; ESC, escitalopram; FLU, fluoxetina; MOAI, inhibidor de la monoaminoxidasa; NOR, nortriptilina; PHE, fenelzina; SER, sertralina; IRSN, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivos tricíclicos; VOR, vortioxetina. *P < 0,05; ** P < 0,01.

Vortioxetina eficaz en anhedonia

La anhedonia se define comúnmente como la incapacidad de experimentar placer o disfrute de actividades que normalmente serían placenteras. Es uno de los síntomas primordiales de la depresión, provocando displacer y frustración en el que la padece, conduciéndolo a un cambio en sus hábitos

Figura 8. Mejoría atencional con vortioxetina frente a otros agentes antidepresivos



Diferencia de medias estandarizada versus placebo (a) análisis por clase y (b) análisis por tratamiento. Abreviaturas: CIT, citalopram; DES, desipramina; DUL, duloxetina; ESC, escitalopram; FLU, fluoxetina; MAOI, inhibidor de la monoaminoxidasa; NOR, nortriptilina; PHE, fenzina; SER, sertralina; IRSN, inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; IRSRS, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; TCA, antidepresivos tricíclicos; VOR, vortioxetina. * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$.

y en una baja considerable en su nivel funcional previo (48). Diferentes mecanismos neurobiológicos pueden explicar los efectos beneficiosos observados de la vortioxetina sobre la anhedonia. Estos incluyen sus efectos sobre los receptores serotoninérgicos 5-HT₃ (49, 50), así como efectos indirectos posteriores sobre la dopamina (51) y la neurotransmisión del glutamato. Se ha demostrado que la transmisión dopaminérgica alterada tiene una mayor correlación con la gravedad de la anhedonia que con otros síntomas de depresión (52).

Hemos destacado que los efectos procognitivos de la vortioxetina pueden estar mediados por los heterorreceptores 5-HT₃ de las interneuronas GABAérgicas, aumentando así la activación glutamatergica. Glutamato puede ser un enfoque clave para el tratamiento de la anhedonia en el TDM (53). Ya se han constatado los efectos beneficiosos informados de la ketamina sobre la anhedonia, mediado por efectos localizados sobre el glu-

tamato en el núcleo accumbens (54). El efecto del nuevo antipsicótico atípico Lumateperona también parece estar mediado por mecanismos glutamérgicos, aunque indirectamente a través de los receptores D1 de dopamina (55).

En pacientes con depresión remitida y controles sanos, también se ha demostrado que la vortioxetina tiene efectos directos sobre la eficiencia de los circuitos neuronales que apoyan la función cognitiva, por ejemplo, en el hipocampo y la corteza prefrontal dorsolateral. Estos efectos del circuito ascendente puede explicar, al menos en parte, la mejoría observada en la anhedonia en pacientes tratados con vortioxetina. La vortioxetina también puede tener efectos beneficiosos sobre los sistemas inflamatorios. Se sabe que la inflamación amplifica la anhedonia, y los fármacos que afectan la inflamación parecen tener propiedades anti-anhedónicas (56) (ver Figura 9).

Diversos tratamientos han mostrado diferentes niveles de eficacia en el tratamiento de la anhedonia

Figura 9. Niveles de evidencia de tratamientos para la anhedonia

Tratamiento	Nivel de evidencia
Agomelatina	***
Vortioxetina	***
Ketamina	***
TSM	***
Psilocibina	**
Bupropion	**
Sertralina & fluoxetina	**
Venlafaxina	**
Metilfenidato	**
Terapia cog-cond.	**
Otros IRSS	*
Pramipexol	*

Ferretti A. Anhedonia and Depressive Discordes. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2023 Aug 31;21(3):401-409.

(Figura 9). La respuesta parcial de muchos de ellos parece sostener que la anhedonia tiene mecanismos neurobiológicos subyacentes que pueden ser independientes de la depresión (57, 58). Vortioxetina, por su mecanismo multimodal y la evidencia de mejoría en esta expresión sintomática, se presenta como una elección racional en pacientes con anhedonia (59).

Vortioxetina y su efecto sobre la ansiedad

Cuando la depresión se acompaña de un fuerte componente ansioso, se asocia con mayor cronicidad, mayor gravedad de los síntomas, menor nivel funcional y más tórpida respuesta al tratamiento farmacológico. Un estudio reciente (60) evaluó la respuesta al tratamiento y los efectos secundarios de tres antidepresivos (escitalopram, desvenlafaxina y vortioxetina) en un ensayo directo en pacientes con depresión acompañada de síntomas de ansiedad, durante las 6 semanas de la fase aguda de tratamiento. Debido a que escitalopram, desvenlafaxina y vortioxetina mostraron eficacia y aceptabilidad similares, todos estos fármacos pueden sugerirse como opción de tratamiento primario en pacientes con trastorno depresivo acompañado de síntomas de ansiedad.

El metanálisis de Baldwin y colaboradores (61) fue relevante para analizar la acción sobre la ansiedad de vortioxetina: mostró un total de 1497 (48,6 %) pacientes tratados con vortioxetina y 860 (49,1 %) pacientes tratados con placebo, que tenían puntajes elevados en la Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A \geq 20 al inicio). Hubo diferencias significativas con respecto al placebo en MADRS y HAM-A (Hamilton Ansiedad) total. Hubo mejoras significativamente mayores de vortioxetina frente al placebo en la subescala psíquica HAM-A para todas las dosis (5-20 mg).

Otro estudio reciente (62) sugiere que la vortioxetina no mejoró en forma significativa los síntomas, la calidad de vida y el deterioro del estado funcional de los pacientes con Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG) sin depresión, aunque fue segura y bien tolerada. Los autores refieren que se debe interpretar y traducir sus datos con precaución, ya que el metanálisis se basó en un número limitado de ECA.

En el estudio RELIEVE (63), más de la mitad de todos los pacientes (737) tenían ansiedad comórbida y casi una cuarta parte tenía un diagnóstico concomitante de trastorno de ansiedad generalizada. Se demostró que vortioxetina es eficaz para el tratamiento del TDM en pacientes con niveles elevados de síntomas de ansiedad y en pacientes con trastornos de ansiedad comórbidos (63, 64). Este efecto beneficioso de la vortioxetina sobre los síntomas de ansiedad puede haber contribuido, al menos en parte, a la mejora en el funcionamiento y la calidad de vida relacionada con la salud observada en el estudio.

Vortioxetina en depresión bipolar. Riesgo de switch

Una de las preguntas que se hace el clínico sobre vortioxetina, es si un agente que mejora eficientemente el espectro anímico, la anhedonia, y tiene además acción glutamatérgica, con efecto pro-cognitivo -mejorando la velocidad de procesamiento- podría ser una elección riesgosa en pacientes con sospecha de depresión bipolar o estados mixtos, debido a si predispone al *switch* (precipitar hipomanía/manía). Si bien han sido pu-

blicados casos aislados de hipomanía adjudicados a vortioxetina (65, 66), en un estudio reciente (67) el 73 % de todos los pacientes con depresión bipolar (44/60) respondieron a la vortioxetina y el 52 % (31/60) lograron la remisión clínica de los síntomas depresivos (en una media de $8,97 \pm 4,05$ semanas). No hubo asociaciones significativas entre las tasas de respuesta/remisión de vortioxetina y: (1) la dosis, (2) el tipo de desorden bipolar (I,II), (3) el estadio clínico, (4) la presencia de ciclos rápidos, (5) los antecedentes de síntomas psicóticos y síntomas depresivos y (6) estabilizador del estado de ánimo utilizado concomitantemente.

Hubo 4 pacientes (6,7 %) que interrumpieron el tratamiento por efectos adversos (náuseas) y 7 pacientes (11,7 %) interrumpieron el tratamiento por cambio de fase. 14 pacientes (23 %) experimentaron una pérdida de eficacia de vortioxetina después de la respuesta inicial o la remisión. Así, los resultados indicaron tasas relativamente altas de respuesta y remisión durante el tratamiento de 24 semanas en pacientes bipolares deprimidos que recibieron vortioxetina de forma concomitante con un estabilizador del estado de ánimo. Esto puede indicar que la vortioxetina añadida a un estabilizador del estado de ánimo, puede constituir una opción terapéutica eficaz y bien tolerada en la depresión bipolar. Sin embargo, los clínicos deberían ser cautos con el uso de antidepresivos en esta indicación, y siempre recordar la presencia de un estabilizador acompañando la indicación.

Vortioxetina en las Guías Internacionales de Buenas Prácticas Clínicas. Perfil de efectos adversos, efecto pro-cognitivo y síndrome de discontinuación

Vortioxetina es recomendada con evidencia nivel I (máxima calidad de evidencia) por las Guías Canadienses CANMAT (Canadian network for mood and anxiety treatments). Lo fue en la versión 2016 (68), y nuevamente en la edición 2023 publicada este año (69), donde se destaca que en el especificador cognitivo de la depresión, es de 1era. elección (*ver Figura 10*).

El aumento de peso, la sedación y los efectos secundarios sexuales se informan con frecuencia como efectos secundarios a largo plazo que pueden provocar incumplimiento de la medicación y una menor calidad de vida y, en el caso del aumento de peso, morbilidad médica. Según los datos disponibles y el consenso de los autores de CANMAT, se describe que solo 4 de los 14 agentes de primera línea tienen un perfil de efectos secundarios favorable en las 3 áreas (clase, rango de dosis y notas a considerar sobre las características de cada uno) (*ver Figura 11*). Estos incluyen bupropión, un inhibidor de la recaptación de norepinefrina-dopamina (NDRI), desvenlafaxina (IRSN), vilazodona (antidepresivo multimodal) y vortioxetina (antidepresivo multimodal) (70).

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina ISRS y duloxetina generalmente se aso-

Figura 10. Vortioxetina: nivel de evidencia clase I en la dimensión cognitiva

Dimensiones de los síntomas		
Disfunción cognitiva	Disturbios del sueño	Síntomas somáticos
Vortioxetina ●	Agomelatina ●	Duloxetina (dolor) ●
Bupropion ◐	Mirtazapina ◐	Bupropion (fatiga) ●
Duloxetina ◐	Quetiapina-XR ◐	Duloxetina (fatiga) ◐
SSRIs ◐	Trazodona ◐	Otros SNRIs (dolor) ◐
		SSRIs (fatiga) ◐

CANMAT Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 (69)

- Nivel de evidencia clase I. Metanálisis de alta calidad con estrechos intervalos de confianza y/o 2 o más ECA con un tamaño de muestra adecuado, preferiblemente controlados con placebo.
- ◐ Nivel de evidencia médica clase II. Metanálisis de menor calidad con intervalos de confianza amplios y/o 1 o más ECA con tamaño de muestra adecuado.

Figura 11. Antidepresivos y perfil de efectos adversos

Antidepresivo	Clase	Rango de dosis	Notas a considerar
Bupropion	IRND	150-300 mg	Perfil favorable de efectos adversos
Vortioxetina	Multimodal	10-20 mg	Perfil favorable de efectos adversos
Vilazodona	Multimodal	10-40 mg	Perfil favorable de efectos adversos
Desvenlafaxina	Multimodal	50-100 mg	Perfil favorable de efectos adversos
Paroxetina	IRSS	10-40 mg	Síndrome de discontinuación significativo Ganancia de peso
Mirtazapina	NaSSA	30-60 mg	Considerar si ganar peso es un objetivo (bajo índice de masa corporal)

Swainson J. *Depression Update: a briefing on the Canadian Mood and Anxiety Disorder Treatment (CANMAT) 2023 Depression. Canadian Primary Care Today, Volume 2, Issue1, S. 2024 (70).*

cion con efectos secundarios sexuales; la mirtazapina y la paroxetina se asocian con el aumento de peso más significativo, y la mirtazapina también se asocia con una sedación significativa. Si bien cualquier agente de primera línea puede ser apropiado y se deben considerar otros factores como el costo, la preferencia del paciente, las comorbilidades y el potencial de interacciones medicamentosas, un algoritmo de práctica simple y práctico incluye elegir el antidepresivo con el efecto secundario más favorable para ese paciente en el cual iniciamos (o continuamos) (70).

Otra mención a vortioxetina en Guías internacionales, remite al síndrome de discontinuación (SD), uno de los puntos importantes que el clínico tiene en cuenta a la hora de prescribir un agente antidepresivo.

De acuerdo a las pautas de las Guías de prescripción de Maudsley (71), el síndrome de discontinuación se observa con todos los antidepresivos, con la posible excepción de vortioxetina y agomelatina. En un estudio actual de Siwek y colaboradores, los investigadores evaluaron la prevalencia, las características clínicas, y determinantes de síndrome de discontinuación por vortioxetina, en un grupo de 445 pacientes en un entorno naturalista. Para los autores este análisis indica que los SD son relativamente raros con vortioxetina, y ocurrieron en 8 (3 %) de 263 pacientes que interrumpieron el tratamiento (72).

Vortioxetina: tolerancia, aceptabilidad y seguridad

Ha pasado una década desde que vortioxetina fue aprobada por la FDA para el tratamiento del TDM y el cuerpo de evidencias en los metanálisis ha sido consistente con la impresión de los clínicos, que conjuntamente con su eficacia antidepresiva y su acción pro-cognitiva, vortioxetina es un agente con un buen perfil de seguridad y generalmente bien tolerado (73, 74, 41).

Su perfil de efectos adversos es también distinto al de otros antidepresivos convencionales, dado que se relaciona con una baja incidencia de disfunción sexual, aumento de peso o alteraciones cardiovasculares (37).

Pacientes con disfunción sexual, los adultos mayores con depresión, pacientes muy afectados por el impacto cognitivo de la depresión, pacientes que no quieren (o deben) aumentar de peso, pacientes que no han respondido a otros antidepresivos, son todos perfiles de pacientes que vortioxetina puede ser la 1era elección de preferencia de los clínicos (75, 76). Su vida media larga permite que generalmente pueda ser discontinuada abruptamente, aunque se debe ser prudente cuando se detienen altas dosis (ej. 20 mg) (75).

La náusea es el efecto adverso más referido, más de 2 (dos) veces comparado contra placebo (placebo=9; vortioxetina=25), pero rara vez lleva a discontinuar el tratamiento. Comenzar con 5 mg es

Figura 12. Efectos adversos de vortioxetina comparados contra placebo

Eventos adversos	Placebo (n=1,621)	Vortioxetina 5 mg (n=1,013)	Vortioxetina 10 mg (n=699)
% de pacientes con E.A.	60	65	65
Náusea	9	21	25
Cefalea	14	14	14
Boca seca	6	7	7
Mareos	6	6	6
Diarrea	6	7	7
Constipación	3	3	5
Vómitos	1	3	5
Insomnio	4	5	4

importante para reducir la posibilidad de discontinuación por este secundarismo. En la figura 12 se pueden ver los efectos adversos descritos con vortioxetina y su comparación con placebo, donde náusea y vómito son los más frecuentes, ocurriendo generalmente en la 1era y 2da semana, y raramente conducen al abandono del tratamiento.

Vortioxetina puede tener ventajas sobre los antidepresivos duales (SNRI) en términos de perfil de tolerancia, lo cual fue confirmado en varios estudios *head-to-head* (77, 78); ha sido generalmente asociada a más baja prevalencia de efectos adversos comparada con duloxetina y venlafaxina de acción prolongada. El mejor perfil de tolerabilidad incrementa la probabilidad de adherencia del paciente a vortioxetina.

Un estudio que comparó sertralina con vortioxetina, no encontró diferencias significativas en eficacia y aceptabilidad entre ambas (79). En comparación con los IRSS, no se han encontrado diferencias significativas en eficacia y tolerabilidad con vortioxetina (80). A pesar de ello, un estudio que comparó vortioxetina con escitalopram, mostró mejoría en la performance cognitiva, lo cual llevó a una mayor respuesta y remisión (81) (ver Figura 12).

Los tratamientos actuales contra la depresión que se expresa con bajo nivel funcional de la perso-

na, sobre todo a consecuencias de la disfunción cognitiva de la misma, están siendo más eficientes con la sinergia de la estimulación cognitiva y vortioxetina (82, 83). Esto también ocurre en el marco de una enfermedad neurológica prevalente (ej. Alzheimer, Parkinson) (84).

Conclusiones

Vortioxetina ha demostrado ser un antidepresivo que tiene ventajas significativas sobre placebo en el tratamiento de la depresión, en términos de eficacia, tolerabilidad, y mejoría de los síntomas cognitivos. Ha sido aprobado en más de 80 países alrededor del mundo, y es el único agente antidepresivo que cuenta con un cuerpo de evidencia robusto sobre su efecto pro-cognitivo, el cual es independiente de la mejoría anímica que produce. En comparación con los IRSS y los antidepresivos duales (SNRIs), no hay una diferencia estadísticamente significativa en términos de eficacia, pareciendo ser similarmente efectiva, pero demostró tener ventajas sobre los SNRIs en términos de tolerabilidad. Vortioxetina se relaciona con una baja incidencia de disfunción sexual, aumento de peso o alteraciones cardiovasculares. Su efecto adverso más común es la náusea, y tiene una tasa baja de abandono de tratamiento. Ha demostrado que su mecanismo de acción multi-receptorial tiene especial eficacia sobre la anhedonia, síntoma primordial de la depresión, y su acción sobre

la ansiedad amplifica su perfil de prescripción. La probabilidad de que vortioxetina provoque síndrome de discontinuación es baja. Parece ser útil en depresión bipolar, aunque el clínico debe siempre acompañarla de un estabilizador y debe tener precaución. Su perfil de preservación del alerta, su aceptabilidad, y su efecto antidepressivo con mejoría en dominios cognitivos, lo ha hecho un fármaco de preferencia en las enfermedades neurológicas prevalentes que presentan comúnmente depresión (ej. Alzheimer, Parkinson, ECV). Así, concluyendo, vortioxetina ya ocupa un lugar distintivo en el arsenal terapéutico actual contra el complejo espectro de los desórdenes depresivos que se presentan en la práctica clínica.

Referencias bibliográficas

1. Instituto de Sanimetría y Evaluación Sanitaria. *Global Health Data Exchange (GHDx)* <https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/> Último acceso: 24 Agosto 2024.
2. Woody CA, Ferrari AJ, Siskind DJ, Whiteford HA, Harris MG. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression. *J Affect Disord.* 2017;219:86–92.
3. Page Chloe et al. Beyond the serotonin deficit hypothesis: communicating a neuroplasticity framework of major depressive disorder. *Molecular Psychiatry*; May 2024: 1-12. Springer Nature.
4. OMS. *Depresión: hablemos*. <https://www.paho.org/es/noticias/30-3-2017-depresion-hablemos-dice-oms-mientras-depresion-encabeza-lista-causas-enfermedad>. Último acceso: 24 Agosto 2024.
5. Malhi GS, Mann J. Depression. *Lancet.* 2018;392:2299–312.
6. Sharma S, Powers A, Bradley B, Ressler KJ. Gene × environment determinants of stress- and anxiety-related disorders. *Annu Rev Psychol.* 2016;67:261.
7. Whitaker RC, Dearth-Wesley T, Herman AN, Block AE, Holder-ness MH, Waring NA, et al. The interaction of adverse childhood experiences and gender as risk factors for depression and anxiety disorders in US adults: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* 2021;21:2078.
8. Price RB, Duman R. Neuroplasticity in cognitive and psychological mechanisms of depression: an integrative model. *Mol Psychiatry.* 2020;25:530–43.
9. Culpepper L, Lam RW, McIntyre RS. Cognitive impairment in patients with depression: awareness, assessment, and management. *J Clin Psychiatry.* 2017;78:1383–9.
10. Merriam EP, Thase ME, Haas GL, Keshavan MS, Sweeney JA. Prefrontal cortical dysfunction in depression determined by Wisconsin card sorting test performance from the neurobehavioral studies program. *Am J Psychiatry.* 1999;156:780–2.
11. Wen A, Yoon KL. Depression and affective flexibility: a valence-specific bias. *Behav Res Ther.* 2019;123:103502.
12. Yasinski C, Hayes AM, Ready CB, Abel A, Görg N, Kuyken W. Processes of change in cognitive behavioral therapy for treatment-resistant depression: psychological flexibility, rumination, avoidance, and emotional processing. *Psychother Res.* 2020;30:983–97.
13. Thompson SM. Plasticity of synapses and reward circuit function in the genesis and treatment of depression. *Neuropsychopharmacology.* 2023;48:90–103.
14. Nester E. et al. Neurobiology of depression (Review). *Neuron, Vol. 34,* 13–25, March 28, 2002.
15. Liao Y, Huang X, Wu Q, Yang C, Kuang W, Du M, Lui S, Yue Q, Chan RC, Kemp GJ, Gong Q. Is depression a disconnection syndrome? Meta-analysis of diffusion tensor imaging studies in patients with MDD. *J Psychiatry Neurosci.* 2013 Jan;38(1):49-56.
16. Alexopoulos GS, Meyers BS, Young RC, Campbell S, Silbersweig D, Charlson M. 'Vascular Depression' Hypothesis. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54(10):915–922.
17. Chen G, Guo Y, Zhu H, Kuang W, Bi F, Ai H, et al. Intrinsic disruption of white matter microarchitecture in first-episode, drug-naïve major depressive disorder: a voxel-based meta-analysis of diffusion tensor imaging. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2017;76:179–87.
18. Wagner S, Doering B, Helmreich I, Lieb K, Tadic A. A meta-analysis of executive dysfunctions in unipolar major depressive disorder without psychotic symptoms and their changes during antidepressant treatment. *Acta Psychiatr Scandinavica.* 2012;125:281–92.
19. Roca M, Vives M, Lopez-Navarro E, Garcia-Campayo J, Gili M. Cognitive impairments and depression: a critical review. *Actas Esp Psiquiatr.* 2015;43:187–93.
20. Fuster JM. *The prefrontal cortex.* 3rd edn. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven; 1997.
21. Murrough JW, Iacoviello B, Neumeister A, Charney DS, Iosifescu DV. Cognitive dysfunction in depression: neurocircuitry and new therapeutic strategies. *Neurobiol Learn Mem.* 2011;96:553–63.
22. Duman RS, Aghajanian GK. Synaptic dysfunction in depression: potential therapeutic targets. *Science.* 2012;338(6103):68-72.
23. Iwata M, Ota KT, Duman RS. The inflammasome: pathways linking psychological stress, depression, and systemic illnesses. *Brain Behav Immun.* 2013;31:105-114.
24. Köhler O, Benros ME, Nordentoft M, et al. Effect of anti-inflammatory treatment on depression, depressive symptoms, and adverse effects: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Psychiatry.* 2014;71(12): 1381-1391.
25. McIntyre RS, Alsuwaidan M, Baune BT, Berk M, Demyttenaere K, Goldberg JF, Gorwood P, Ho R, Kasper S, Kennedy SH, Ly-Uson J, Mansur RB, McAllister-Williams RH, Murrough JW, Nemeroff CB, Nierenberg AA, Rosenblatt JD, Sanacora G, Schatzberg AF, Shelton R, Stahl SM, Trivedi MH, Vieta E, Vinberg M, Williams N, Young AH, Maj M. Treatment-resistant depression: definition, prevalence, detection, management, and investigational interventions. *World Psychiatry.* 2023 Oct;22(3):394-412.
26. Papakostas GI. The efficacy, tolerability, and safety of contemporary antidepressants. *J Clin Psychiatry* 2010;71 Suppl E1:e03.
27. Warden D, Rush AJ, Trivedi MH, et al. The STAR*D Project results: a comprehensive review of findings. *Curr Psychiatry Rep* 2007;9:449-59.
28. Massart R, Mongeau R, Lanfumey L. Beyond the monoaminergic hypothesis: neuroplasticity and epigenetic changes in a transgenic mouse model of depression. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2012;367:2485-94.

29. Han C, Wang SM, Seo HJ, et al. Aripiprazole augmentation, antidepressant combination or switching therapy in patients with major depressive disorder who are partial or non-responsive to current antidepressants: a multi-center, naturalistic study. *J Psychiatr Res* 2014;49:75-82.
30. Al-Harbi KS. Treatment-resistant depression: therapeutic trends, challenges, and future directions. *Patient Prefer Adherence* 2012;6:369-88.
31. Gibb A, Deeks ED. Vortioxetine: first global approval. *Drugs* 2014;74:135-45.
32. Pae CU. Agomelatine: A new option for treatment of depression? *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:443-7.
33. Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1297–307.
34. Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multi-modal activity: review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015;145:43–57.
35. Waller JA, Chen F. Vortioxetine promotes maturation of dendritic spines in vitro: a comparative study in hippocampal cultures. *Neuropharmacology.* 2016;103:143–54.
36. Dale E, Zhang H, Leiser SC, Xiao Y, Lu D, Yang CR, et al. Vortioxetine disinhibits pyramidal cell function and enhances synaptic plasticity in the rat hippocampus. *J Psychopharmacol.* 2014;28:891–902.
37. Salagre E, Iria Grande, Brisa Solé, Jose Sanchez-Moreno y Eduard Vieta. Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.).* 2018;11(1):48-59
38. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): actions at serotonin receptors may enhance downstream release of four pro-cognitive neurotransmitters. *CNS Spectr.* 2015;20:515-9
39. Smagin GN, Song D, Budac DP, Waller JA, Li Y, Pehrson AL, et al. Histamine may contribute to vortioxetine's pro-cognitive effects; possibly through an orexigenic mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2016;68:25-30.
40. Pehrson AL, Cremers T, Bétry C, van der Hart MG, Jørgensen L, Madsen M, et al. Lu AA21004, a novel multimodal antidepressant, produces regionally selective increases of multiple neurotransmitters - A rat microdialysis and electrophysiology study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2013;23:133-45.
41. Pae CU et al. Vortioxetine: a meta-analysis of 12 short-term, randomized, placebo-controlled clinical trials for the treatment of major depressive disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2015;40(3).
42. Cipriani A. et al. Comparative efficacy and acceptability of 21 antidepressant drugs for the acute treatment of adults with major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet* 2018; 391: 1357–66
43. Mahableshwarkar AR, John Zajacka, William Jacobson, Yinzhong Chen and Richard SE Keefe. 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, 2025–2037.
44. Baune B. et al. A Network Meta-Analysis Comparing Effects of Various Antidepressant Classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a Measure of Cognitive Dysfunction in Patients with Major Depressive Disorder. *International Journal of Neuropsychopharmacology* (2018) 21(2): 97–107
45. Haddjeri N, Etievant A, Pehrson AL, Sanchez C, Betry C (2012) Effects of the multimodal antidepressant Lu AA21004 on rat synaptic and cellular hippocampal plasticity and memory recognition. *European Neuropsychopharmacology* 22: S303.
46. Riga MS, Celada P, Sanchez C, Artigas F (2013) Role of 5-HT3 receptors in the mechanism of action of the investigational antidepressant vortioxetine. *European Neuropsychopharmacology* 23: S393–394.
47. Elmaadawi A, Singh N, Reddy J (2015) Prescriber's guide to using 3 new antidepressants: vilazodone, levomilnacipran, vortioxetine. *Current Psychiatry* 14:28–29, 32–26.
48. Serretti A. Anhedonia and Depressive Disorders. *Clin Psychopharmacol Neurosci.* 2023 Aug 31;21(3):401-409. doi: 10.9758/cpn.23.1086. PMID: 37424409; PMCID:PMC10335915.
49. McIntyre RS. The role of new antidepressants in clinical practice in Canada: a brief review of vortioxetine, levomilnacipran ER, and vilazodone. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2017;13:2913–2919.
50. Gonda X, Sharma SR, Tarazi FI. Vortioxetine: a novel antidepressant for the treatment of major depressive disorder. *Expert Opin Drug Discov.* 2019;14(1):81–89.
51. Mørk A, Pehrson A, Brennum LT, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: a novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther.* 2012;340(3):666–675.
52. Pehrson AL, Pedersen CS, Tølbøl KS, Sanchez C. Vortioxetine treatment reverses subchronic PCP treatment-induced cognitive impairments: a potential role for serotonin receptor-mediated regulation of GABA neurotransmission. *Front Pharmacol.* 2018;9:162.
53. Cao B, Zhu J, Zuckerman H, et al. Pharmacological interventions targeting anhedonia in patients with major depressive disorder: a systematic review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2019;92:109–117.
54. Lally N, Nugent AC, Luckenbaugh DA, Niciu MJ, Roiser JP, Zarate CA Jr. Neural correlates of change in major depressive disorder anhedonia following open-label ketamine. *J Psychopharmacol.* 2015;29(5):596–607 .
55. Kumar B, Kuhad A, Kuhad A. Lumateperone: a new treatment approach for neuropsychiatric disorders. *Drugs Today (Barc).* 2018; 54 (12):713–719.
56. Shariq AS, Brietzke E, Rosenblatt JD, Barendra V, Pan Z, McIntyre RS. Targeting cytokines in reduction of depressive symptoms: a comprehensive review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2018;83:86–91.
57. Wang S, Leri F, Rizvi SJ. Anhedonia as a central factor in depression: Neural mechanisms revealed from preclinical to clinical evidence. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;110:110289.
58. Der-Avakian A, Markou A. The neurobiology of anhedonia and other reward-related deficits. *Trends Neurosci* 2012;35: 68-77.
59. McIntyre RS, Loft H, Christensen MC. Efficacy of Vortioxetine on Anhedonia: Results from a Pooled Analysis of Short-Term Studies in Patients with Major Depressive Disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2021 Feb 22;17:575-585. doi:10.2147/NDT.S296451.PMID:33654400;PMCID: PMC7910099.
60. Shin C. et al. Efficacy and Safety of Escitalopram, Desvenlafaxine, and Vortioxetine in the Acute Treatment of Anxious Depression: A Randomized Rater-blinded 6-week Clinical Trial. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience* 2023;21(1):135-146

61. Baldwin DS, Florea I, Jacobsen PL, et al. A meta-analysis of the efficacy of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD) and high levels of anxiety symptoms. *J Affect Disord* 2016;206:140–50.
62. Qin B, efficacy, tolerability, safety, and impact on quality of disorder: a meta-analysis of life (QoL) and functional status of vortioxetine treatment anxiety, quality of life and for patients with generalized anxiety disorder (GAD) by safety outcomes. *BMJ Open* 2019;9:e.
63. Mattingly GW, Ren H, Christensen MC, Katzman MA, Polosan M, Simonsen K and Hammer-Helmich L (2022) Effectiveness of Vortioxetine in Patients with Major Depressive Disorder in Real-World Clinical Practice: Results of the RELIEVE Study. *Front. Psychiatry* 13:824831
64. Liebowitz MR, Careri J, Blatt K, Draine A, Morita J, Moran M, et al. Vortioxetine versus placebo in major depressive disorder comorbid with social anxiety disorder. *Depress Anxiety*. (2017) 34:1164–72.
65. Tunc EB, Tunc S. Vortioxetine Induced Hypomania: A Case Presentation and Review of the Literature. *Clin Psychopharmacol Neurosci*. 2022 May 31;20(2):394–397. doi:10.9758/cpn.2022.20.2.394.PMID:35466110;PMCID: PMC9048002.
66. Pirdogan Aydin, E., Dalkiran, M., Özer, Ö. A., & Karamustafahoglu, K. O. (2018). Hypomanic switch during vortioxetine treatment: a case report. *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*, 29(1), 114–116.
67. Siwek M. A naturalistic, 24-week, open-label, add-on study of vortioxetine in bipolar depression. *Psychiatr. Pol.* 2022; 56(3): 509–522.
68. MacQueen G.M., Frey B.N., Ismail Z., et al. Canadian network for mood and anxiety treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: section 6. Special populations: youth, women, and the elderly. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):588–603.
69. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2023 Update on Clinical Guidelines for Management of Major Depressive Disorder in Adults Réseau canadien pour les traitements de l'humeur et de l'anxiété (CANMAT) 2023 : Mise à jour des lignes directrices cliniques pour la prise en charge du trouble dépressif majeur chez les adultes. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie* 2024, Vol. 69(9) 641-687.
70. Swainson J. Depression Update: a briefing on the Canadian Mood and Anxiety Disorder Treatment (CANMAT) 2023 Depression. *Canadian Primary Care Today*, Volume 2, Issue1, S. 2024
71. Taylor D.M. 14th ed. John Wiley & Sons; New York: 2021. The Maudsley prescribing guidelines in psychiatry.
72. Siwek M, Chrobak AA, Gorostowicz A, Krupa AJ, Dudek D. Withdrawal Symptoms Following Discontinuation of Vortioxetine-Retrospective Chart Review. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021 May 11;14(5):451.
73. Meeker AS et al. The safety and efficacy of vortioxetine for acute treatment of major depressive disorder: A systematic review and meta-analysis. *Systematics Reviews*. March 2015; 4:21.
74. Zhang X, Cai Y, Hu X, Lu CY, Nie X and Shi L (2022) Systematic Review and Meta-Analysis of Vortioxetine for the Treatment of Major Depressive Disorder in Adults.
75. Stahl's Essential Psychopharmacology Prescriber's Guide (2021). Seventh Edition, Cambridge University Press.
76. Trevor R Norman. Antidepressant Treatment of Depression in the Elderly: Efficacy and Safety Considerations. *OBM Neurobiology* 2021, volume 5, issue 4.
77. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *J Psychopharmacol*. (2016) 30:242–52.
78. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract*. (2014) 68:60–82.
79. Borhannejad F, Shariati B, Naderi S, Shalbfan M, Mortezaei A, Sahebolzamani E, et al. Comparison of vortioxetine and sertraline for treatment of major depressive disorder in elderly patients: a double-blind randomized trial. *J Clin Pharm Ther*. (2020) 45:804–1.
80. Ostuzzi G. et al. Tolerability of vortioxetine compared to selective serotonin reuptake inhibitors in older adults with major depressive disorder (VESPA): a randomised, assessor-blinded and statistician-blinded, multicentre, superiority trial. *The Lancet*, Vol 69 March 2024.
81. 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.
82. Waring Jill et al. Combined cognitive training and vortioxetine mitigates age- related declines in functional brain network integrity. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2023 June ; 31(6): 385–397.
83. Lenze E. et al. Augmenting Computerized Cognitive Training with Vortioxetine for Age-Related Cognitive Decline: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry* 177:6, June 2020
84. Russo et al. Vortioxetine treatment of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2019; 34 (suppl 2).



LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

NUEVO
LANZAMIENTO



PROCETINA

Vortioxetina

**INNOVACIÓN TERAPÉUTICA
EN LA DEPRESIÓN Y SUS
SÍNTOMAS COGNITIVOS**



ROEMMERS
CONCIENCIA POR LA VIDA



LÍNEA
NEUROPSIQUIÁTRICA
ROEMMERS

INQUETIA

QUETIAPINA

LA MOLÉCULA EFICAZ
EN TRASTORNOS AFECTIVOS



PRESENTACIONES

INQUETIA 25 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.

INQUETIA 100 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.

INQUETIA 200 mg

envases de 30 comprimidos recubiertos ranurados.

