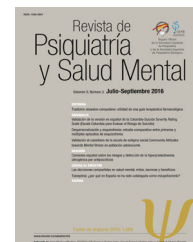




Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental



REVISIÓN

Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor



Estela Salagre, Iria Grande, Brisa Solé, Jose Sanchez-Moreno y Eduard Vieta*

Servicio de Psiquiatría y Psicología, Hospital Clínic, Instituto de Neurociencias, Universidad de Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Cataluña, España

Recibido el 22 de diciembre de 2016; aceptado el 14 de junio de 2017

Disponible en Internet el 8 de agosto de 2017

PALABRAS CLAVE

Vortioxetina;
Trastorno depresivo mayor;
Antidepresivo;
Cognición;
Receptores de serotonina

Resumen El trastorno depresivo mayor (TDM) es una enfermedad psiquiátrica grave cuyo tratamiento sigue siendo un reto en la actualidad. Vortioxetina es un nuevo fármaco antidepresivo con acción multimodal, lo que le confiere un perfil único. Su efectividad antidepresiva ha sido demostrada en varios estudios a corto y largo plazo, con 7 estudios aleatorizados positivos, 4 negativos y uno nulo. Además, su capacidad para modular varios neurotransmisores (serotonina, dopamina, noradrenalina, histamina, glutamato y GABA) le permite actuar sobre dominios como la cognición. 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. En esta revisión sistemática se describirán las características farmacológicas de vortioxetina y se detallará la evidencia disponible respecto a su eficacia clínica, su tolerabilidad y su prometedor efecto sobre los síntomas cognitivos.

© 2017 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Vortioxetine;
Major depressive disorder;
Antidepressant;
Cognition;
Serotonin receptors

Vortioxetine: A new alternative for the treatment of major depressive disorder

Abstract Major Depressive Disorder (MDD) is a serious psychiatric condition. Its treatment remains a challenge nowadays. Vortioxetine is a novel antidepressant with a unique profile, as it acts as a multimodal serotonergic agent. Its efficacy in MDD has been established in many short- and long-term studies, with 7 positive, 4 negative and 1 failed randomized controlled trials. Moreover, its ability to modulate a wide range of neurotransmitters (serotonin, dopamine, norepinephrine, histamine, glutamate or GABA) confers vortioxetine pro-cognitive effects. Side effects are also different from conventional antidepressants, according to its low incidence of sexual dysfunction, weight gain or cardiovascular alterations. The aim of this systematic review is to describe the pharmacology, clinical efficacy and safety profile of vortioxetine, as well as its potential effectiveness in improving cognitive symptoms.

© 2017 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: evieta@clinic.ub.es (E. Vieta).

Introducción

La falta de respuesta a los tratamientos antidepresivos disponibles sigue siendo uno de los grandes retos en psiquiatría. Hasta 1/3 de los pacientes con trastorno depresivo mayor (TDM) no alcanza una respuesta completa e, incluso en pacientes en remisión, es frecuente observar síntomas cognitivos residuales¹⁻⁴.

Con esta necesidad en mente, y gracias al avance en el conocimiento sobre los circuitos neuronales implicados en el TDM⁵, están surgiendo moléculas con un mecanismo de acción que va más allá de la acción serotoninérgica⁶. El sistema monoaminérgico, que incluye las vías serotoninérgicas, noradrenérgicas y dopaminérgicas, se encuentra ampliamente extendido en el cerebro y se sabe que este sistema y sus múltiples interconexiones juegan un papel importante en los trastornos del estado de ánimo. Este concepto más integrador ha motivado la búsqueda de fármacos que modulen neurotransmisores involucrados en la regulación del sistema monoaminérgico, como el glutamato o el ácido γ -aminobutírico (GABA)⁷. Así, recientemente se ha incorporado al mercado el antidepresivo vortioxetina, el cual se caracteriza precisamente por poseer un mecanismo de acción multimodal. En esta revisión sistemática se describirá el perfil farmacológico de vortioxetina, se detallará la información disponible respecto a su eficacia clínica y seguridad, y se ahondará en la evidencia existente centrada en su prometedor efecto sobre los síntomas cognitivos.

Métodos

Con el objetivo de identificar estudios centrados en el antidepresivo vortioxetina se llevó a cabo una búsqueda sistemática de la literatura. La búsqueda se realizó en noviembre de 2016 en las bases de datos Pubmed y ClinicalTrials.gov. Los términos de búsqueda utilizados fueron «vortioxetine AND (“depression” or “depressive” or “action” or “effects” or “cognition”)» para la base de datos Pubmed y «vortioxetine AND depression» para ClinicalTrials.gov. Se incluyeron artículos preclínicos y que evaluaran el efecto de vortioxetina en adultos con TDM, publicados en lengua inglesa, sin límite de fecha. La búsqueda se completó revisando manualmente las referencias de los artículos primeramente seleccionados y de artículos de revisión sobre el tema, con lo que finalmente se identificaron 221 artículos de los cuales se han incluido 51. El proceso de selección se describe en detalle en la [figura 1](#).

Perfil farmacológico

Farmacocinética

Vortioxetina se absorbe lentamente y presenta una biodisponibilidad absoluta del 75% tras la administración oral. Los alimentos no influyen en su farmacocinética. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 7-11 h y su vida media es de 57 h⁸. Presenta una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas (96%)⁹ y se distribuye ampliamente en tejidos periféricos (volumen de distribución: 2.600 l)¹⁰. Vortioxetina se metaboliza a nivel hepático a través de

múltiples isoenzimas del citocromo P-450 (CYP450), como el CYP2D6, CYP3A4/5, CYP2C9, CYP2C19, CYP2A6, CYP2C8 y el CYP2B6, con una cinética lineal^{9,11}. Su principal metabolito es farmacológicamente inactivo y se excreta mayoritariamente a nivel renal⁸. Las concentraciones plasmáticas estables se alcanzan aproximadamente a las 2 semanas y no se requiere ajuste de dosis según edad, género, alteraciones renales o en caso de disfunción hepática leve-moderada¹².

Farmacodinamia

Vortioxetina actúa como inhibidor de los transportadores de serotonina (SERT) ($K_i = 1,6$ nM) y regula múltiples subtipos de receptores de serotonina (5HT): ejerce una acción agonista de los receptores 5HT1A ($K_i = 15$ nM), agonista parcial de los receptores 5HT1B ($K_i = 33$ nM) y antagonista de los receptores 5HT1D ($K_i = 54$ nM), 5HT3 ($K_i = 3,7$ nM) y 5HT7 ($K_i = 19$ nM)¹³⁻¹⁷. Tal y como reflejan las constantes de afinidad, vortioxetina presenta una elevada afinidad por los SERT¹⁸ y por los receptores 5HT3, por lo que hay que tener en cuenta que estos receptores se inhibirán con dosis bajas de vortioxetina pero se requerirán dosis altas para ocupar todos los receptores⁹.

Mecanismo de acción

Vortioxetina presenta un mecanismo de acción único y complejo. Al igual que los ISRS convencionales, es capaz de aumentar los niveles de serotonina a través de la inhibición de los SERT. No obstante, su acción sobre los diversos subtipos de receptores de 5HT le otorga unas propiedades características y hace que sea considerado un antidepresivo multimodal. En la [figura 2](#) se resume el mecanismo de acción de vortioxetina y sus efectos sobre diversos neurotransmisores.

Las neuronas 5HT abundan en el cerebro, especialmente en el córtex prefrontal y el hipocampo —áreas cerebrales involucradas tanto en los síntomas afectivos como en los síntomas cognitivos del TDM²²— e interactúan con un gran número de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas¹⁹. Se ha propuesto que vortioxetina inhibiría la liberación de GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del organismo, a través de la estimulación de los receptores 5HT1A y esto provocaría de manera secundaria la liberación de dopamina (DA), noradrenalina (NA), histamina (HA) y acetilcolina (ACh) en el córtex prefrontal²⁰. El bloqueo de los heterorreceptores 5HT1B se considera otro mecanismo a través del cual vortioxetina aumentaría la liberación de DA, NA, ACh e HA²⁰. 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 microdialisis²³⁻²⁵.

Asimismo, el bloqueo del receptor 5HT3, que se expresa selectivamente en las interneuronas GABAérgicas²⁶, interrumpe la inhibición GABAérgica y aumenta la liberación de glutamato y secundariamente de 5HT^{19,26}, NA y ACh²¹. Por otro lado, vortioxetina bloquea sistemas autorreguladores (5HT1B, 5HT1D, 5HT7)¹⁷, lo que permite frenar el *feedback* negativo que sí padecen fármacos como los ISRS y que limita su acción⁹.

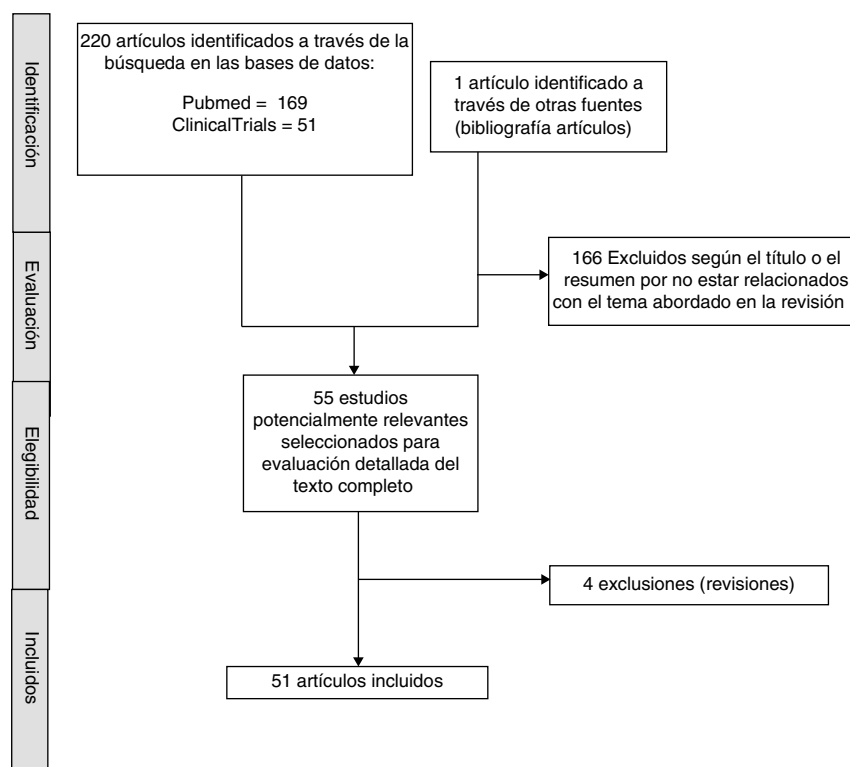


Figura 1 Identificación y proceso de selección de los estudios.

En resumen, los múltiples lugares de acción de vortioxetina lograrían incrementar los niveles de 5HT, DA, NA, Ach y HA en diversas redes neuronales cerebrales. Asimismo, su capacidad para aumentar la liberación de serotonina a través de la modulación de varios receptores, y no únicamente actuando sobre los SERT, permite que a dosis terapéuticas el bloqueo de los SERT pueda ser mucho menor que en el caso de los ISRS, lo que favorecería una mejor tolerancia.

Efectividad

Estudios preclínicos han demostrado que vortioxetina produce efectos ansiolíticos y antidepresivos^{14,27}, siendo este efecto más pronunciado que con fluoxetina²⁷.

Hasta la fecha se han publicado 12 estudios aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo que hayan valorado como resultado primario o secundario los cambios en los síntomas depresivos en pacientes adultos con TDM tratados con vortioxetina. Las principales características y resultados de estos estudios se resumen en la [tabla 1](#). La duración media de estos estudios es de 6-8 semanas y el rango de dosis utilizado se sitúa entre 2,5-20 mg/d²⁸⁻³⁹. En 8 de los 12 estudios el resultado principal escogido fue la diferencia en la puntuación final total de la *Montgomery-Asberg Depression Scale* (MADRS) respecto al basal^{28,30,31,33,35,36,38,39}. Siete de los 12 estudios fueron positivos^{28,29,31-33,35,38} y 5 no hallaron diferencias significativas respecto a placebo^{30,34,36,37,39}. De estos 5 estudios, uno se consideró fallido dado que ni vortioxetina ni duloxetine (comparador activo) mostraron diferencias significativas respecto a placebo en la reducción de la puntuación de la

MADRS³⁰. A la hora de interpretar estos datos, sin embargo, hay que tener en cuenta que es frecuente hallar resultados negativos en ensayos clínicos en TDM, incluso con fármacos considerados eficaces en el tratamiento de la depresión, tal y como indica el análisis llevado a cabo por Khin et al.⁴⁰.

Un metaanálisis reciente de 11 de los 12 ensayos clínicos antes mencionados apoya la efectividad a corto plazo de vortioxetina vs. placebo, siendo el efecto del tratamiento mayor con dosis mayores⁴¹. Asimismo, se halló también una mayor tasa de respuesta y remisión en los pacientes tratados con vortioxetina comparado con placebo, así como una mejoría más pronunciada en escalas como la *Clinical Global Impression Scale* (CGI-I, CGI-S). Este mismo metaanálisis llevó a cabo un análisis exploratorio y demostró una respuesta significativa al tratamiento para todas las dosis de vortioxetina.

Existe un único ensayo clínico aleatorizado llevado a cabo en población anciana²⁹, no incluido en el anterior metaanálisis, en el cual los pacientes recibieron vortioxetina 5 mg/d durante 8 semanas. En línea con los resultados del metaanálisis de Thase et al.⁴¹, tanto la reducción en la puntuación de la MADRS como la tasa de remisión y de respuesta fueron significativamente superiores en el grupo tratado con vortioxetina que en el grupo tratado con placebo.

Vortioxetina también ha demostrado no ser inferior a otros fármacos activos de referencia⁴², como venlafaxina⁴³, escitalopram⁴⁴ o agomelatina⁴⁵, si bien conviene interpretar estos datos con precaución debido al diseño de los estudios. En estudios de coste-efectividad ha sido superior a venlafaxina XR⁴⁶ y en estudios de coste-utilidad ha mostrado superioridad respecto a agomelatina, bupropión, sertralina y venlafaxina⁴⁷.

Tabla 1 Efectividad de vortioxetina vs. placebo en ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo en TDM

	Duración	Dosis (mg/d)	Población	Resultado principal	Análisis	Cambio promedio respecto al basal
Alvarez et al., 2012 ²⁸	6 semanas	PB (n = 105) VOR 5 (n = 108) VOR 10 (n = 100) VLX 225 (n = 113)	MADRS basal ≥ 30 , episodio depresivo de ≥ 3 y < 12 meses	MADRS	LOCF, ANCOVA	PB: $-14,5 \pm 1,0$ VOR 5: $-20,4 \pm 1,0^{***}$ VOR 10: $-20,2 \pm 1,0^{***}$ VLX: $-20,9 \pm 1,0^{***}$
Baldwin et al., 2012 ³⁰	8 semanas	PB (n = 148) VOR 2,5 (n = 155) VOR 5 (n = 157) VOR 10 (n = 151) DUL 60 (n = 155)	MADRS basal ≥ 26 , episodio depresivo de ≥ 3 meses	MADRS	LOCF, ANCOVA	PB: $-14,8 \pm 0,8$ VOR 2,5: $-16,2 \pm 0,8$ VOR 5: $-16,5 \pm 0,8$ VOR 10: $-16,3 \pm 0,8$ DUL: $-16,8 \pm 0,8$ Estudio fallido (no se hallaron diferencias significativas respecto a placebo ni en el grupo DUL ni en el grupo VOR)
Henigsberg et al., 2012 ³²	8 semanas	PB (n = 140) VOR 1 (n = 140) VOR 5 (n = 140) VOR 10 (n = 139)	MADRS basal ≥ 26 , episodio depresivo de ≥ 3 meses	HDRS-24	MMRM	PB: $-11,30 \pm 0,738$ VOR 1: $-14,82 \pm 0,745^*$ VOR 5: $-15,42 \pm 0,743^*$ VOR 10: $-16,23 \pm 0,755^{**}$
Katona et al., 2012 ²⁹	8 semanas	PB (n = 145) VOR 5 (n = 156) DUL 60 (n = 151)	MADRS basal ≥ 26 , episodio depresivo de ≥ 1 mes (≥ 1 episodio previo), > 65 años	HDRS-24	LOCF, ANCOVA	PB: $-10,3 \pm 0,8$ VOR 5: $-13,7 \pm 0,7^{**}$ DUL: $-15,8 \pm 0,8^{***}$

Tabla 1 (continuación)

	Duración	Dosis (mg/d)	Población	Resultado principal	Análisis	Cambio promedio respecto al basal
Jain et al., 2013 ³⁴	6 semanas	PB (n = 298) VOR 5 (n = 299)	MADRS basal ≥ 30 , episodio depresivo de ≥ 3 meses	HDRS-24	LOCF, ANCOVA	PB: $-13,87 \pm 0,662$ VOR 5: $-14,61 \pm 0,650$
Mahableshwarkar et al., 2013 ³⁷	8 semanas	PB (n = 151) VOR 2,5 (n = 149) VOR 5 (n = 153) DUL 60 (n = 150)	MADRS basal ≥ 22 , episodio depresivo de ≥ 3 meses	HDRS-24	LOCF, ANCOVA	PB: $-10,50 \pm 0,76$ VOR 2,5: $-12,04 \pm 0,74$ VOR 5: $-11,08 \pm 0,74$
Takeda, 2013 ³⁶	8 semanas	PB (n = 150) VOR 5 (n = 142) VOR 10 (n = 147) VOR 20 (n = 149)	MADRS basal ≥ 26 , CGI-S basal ≥ 4 , episodio depresivo de ≥ 3 meses	MADRS	LOCF, ANCOVA	PB: $-13,99 \pm 0,783$ VOR 5: $-14,61 \pm 0,805$ VOR 10: $-15,68 \pm 0,791$ VOR 20: $-15,82 \pm 0,786$
McIntyre et al., 2014 ³⁵	8 semanas	PB (n = 194) VOR 10 (n = 193) VOR 20 (n = 204)	MADRS basal ≥ 26 , episodio depresivo de ≥ 3 meses (≥ 1 episodio previo)	MADRS (secundario)	MMRM	PB: $-10,9 \pm 0,6$ VOR 10: $-15,6 \pm 0,6^{**}$ VOR 20: $-17,6 \pm 0,6^{**}$
Boulenger et al., 2014 ³¹	8 semanas	PB (n = 158) VOR 15 (n = 151) VOR 20 (n = 151) DUL 60 (n = 147)	MADRS basal ≥ 26 , CGI-S basal ≥ 4 , episodio depresivo de ≥ 3 meses (≥ 1 episodio previo)	MADRS	MMRM	PB: $-11,7$ VOR 15: $-17,2^{***}$ VOR 20: $-18,8^{***}$ DUL 60: $-21,22^{***}$
Jacobsen et al., 2015 ³³	8 semanas	PB (n = 157) VOR 10 (n = 155) VOR 20 (n = 150)	MADRS basal ≥ 26 , CGI-S basal ≥ 4 , episodio depresivo de ≥ 3 meses (≥ 1 episodio previo)	MADRS	LOCF, ANCOVA	PB: $-10,8 \pm 0,81$ VOR 10: $-13 \pm 0,83$ VOR 20: $-14,4 \pm 0,85^{*}$
Mahableshwarkar et al., 2015 ³⁸	8 semanas	PB (n = 159) VOR 15 (n = 147) VOR 20 (n = 154) DUL 60 (n = 150)	MADRS basal ≥ 26 , CGI-S basal ≥ 4 , episodio depresivo de ≥ 3 meses (≥ 1 episodio previo)	MADRS	LOCF, ANCOVA	PB: $-12,83$ VOR 15: $-14,30$ VOR 20: $-15,57^{*}$ DUL 60: $-16,90^{**}$
Mahableshwarkar et al., 2015 ³⁹	8 semanas	PB (n = 160) VOR 10 (n = 154) VOR 15 (n = 151)	MADRS basal ≥ 26 , CGI-S basal ≥ 4 , episodio depresivo de ≥ 3 meses (≥ 1 episodio previo)	MADRS	MMRM	PB: $-12,87$ VOR 10: $-13,66$ VOR 15: $-13,36$

ANCOVA: análisis de la covarianza; CGI-S: *Clinical Global Impressions-Severity of Illness Scale*; DSST: *Digit Symbol Substitution Test*; DUL: duloxetina; HDRS: *Hamilton Depression Rating Scale*; LOCF: *last observation carried forward*; MADRS: *Montgomery-Asberg Depression Scale*; MMRM: modelo mixto para mediciones repetidas (*mixed model for repeated measurements*); PB: placebo; RAVLT: *Rey Auditory Verbal Learning Test*; TDM: trastorno depresivo mayor; VLX: venlafaxina; VOR: vortioxetina.

* Diferencia respecto a PB = $p < 0,05$.

** Diferencia respecto a PB = $p < 0,001$.

*** Diferencia respecto a PB = $p < 0,0001$.

Tabla 2 Efectividad de vortioxetina vs. placebo sobre dominios cognitivos en ensayos clínicos aleatorizados y controlados por placebo en TDM

	Duración	Tipo de estudio	Población	Objetivo	Escalas de medida	Conclusión
Katona et al., 2012 ²⁹	8 semanas	Aleatorizado, D-C PB (n = 128) VOR 5 mg (n = 136) DUL 60 mg (n = 128)	>65 años MADRS basal ≥ 26 , episodio depresivo de ≥ 1 mes (≥ 1 episodio previo)	Secundario	DSST, RAVLT	Mejoría significativa en DSST y RAVLT del grupo VOR respecto a PB. DUL superior a PB en RAVLT <i>Post-hoc Path análisis:</i> el efecto cognitivo sería un efecto directo
McIntyre et al., 2014 ³⁵	8 semanas	Aleatorizado, D-C PB (n = 194) VOR 10 mg (n = 193) VOR 20 mg (n = 204)	MADRS basal ≥ 26 , episodio depresivo de ≥ 3 meses (≥ 1 episodio previo)	Principal	DSST, RAVLT	Mejoría significativa respecto a PB <i>Path análisis:</i> efecto directo
Mahableshwarkar et al., 2015 ⁵⁹	8 semanas	Aleatorizado, D-C PB (n = 167) VOR 10-20 mg (n = 175) DUL 60 mg (n = 187)	MADRS basal ≥ 26 , episodio depresivo de ≥ 3 meses (≥ 1 episodio previo)	Principal	DSST, TMT-A/B, <i>Stroop Test</i> , <i>Groton Maze Learning Test</i> , <i>Detection Task</i> , <i>Identification Task</i> <i>and One-Back Task</i> , PDQ, CPFQ	Mejoría significativa en DSST y TMT-B del grupo VOR respecto a PB. No diferencias de DUL respecto a PB <i>Path análisis:</i> efecto directo
Harrison et al., 2016 ⁶⁰	8 semanas	Aleatorizado VOR 10 mg vs. PB (n total = 602)	MADRS basal ≥ 26 , episodio depresivo de ≥ 3 meses (≥ 1 episodio previo)	Secundario (<i>post-hoc</i>)	DSST, RAVLT, TMT-A/B, <i>Stroop Test</i> , CRT, SRT	VOR superior a PB en mejorar atención, memoria y funciones ejecutivas <i>Limitaciones:</i> análisis <i>post-hoc</i> , ausencia de comparador activo
McIntyre et al., 2017 ⁶¹	8 semanas	Aleatorizado, D-C PB vs. VOR 10 mg vs. VOR 20 mg (n total = 602)	MADRS basal ≥ 26 , episodio depresivo de ≥ 3 meses	Secundario (<i>post-hoc</i>)	DSST, TMT-A/B, <i>Stroop Test</i> , PDQ	La mejoría en escalas objetivas y subjetivas con VOR es más marcada en pacientes activos laboralmente <i>Limitaciones:</i> análisis <i>post-hoc</i> , estudio no diseñado para comparar pacientes activos y no activos laboralmente

CPFQ: Cognitive and Physical Functioning Questionnaire; CRT: Choice Reaction Time Test; D-C: doble ciego; DSST: Digit Symbol Substitution Test; DUL: duloxetine; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Scale; PB: placebo; PDQ: Perceived Deficits Questionnaire; RAVLT: Rey Auditory Verbal Learning Test; SRT: Buschke Selective Reminding Test; TMT-A/B: Trail Making Test A/B; VOR: vortioxetina.

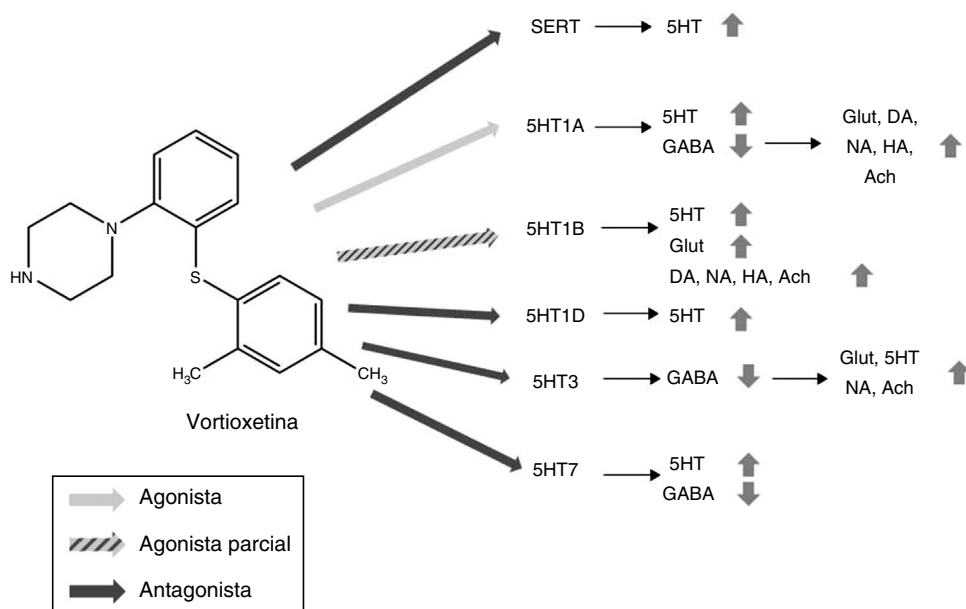


Figura 2 Mecanismo de acción propuesto para vortioxetina y sus efectos sobre diversos neurotransmisores.

- (1) **Antagonista SERT:** el bloqueo de SERT provoca el aumento de los niveles de 5HT en todos los terminales presinápticos 5HT.
- (2) **Agonista 5HT1A:** la estimulación de los autorreceptores presinápticos de 5HT1A 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 5HT1A, por su parte, inhibe interneuronas GABAérgicas lo cual favorece la liberación de Glut, NA, DA, Ach e HA en el córtex prefrontal.
- (3) **Agonista parcial 5HT1B:** el bloqueo de los autorreceptores 5HT1B 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 5HT1B localizados en las interneuronas GABAérgicas aumenta la liberación de Glut en hipocampo y córtex prefrontal. El bloqueo de estos heterorreceptores postsinápticos 5HT1B aumenta también la liberación de Ach, NA, DA y HA.
- (4) **Antagonista 5HT1D:** el bloqueo de los autorreceptores de 5HT1D aumenta la liberación de 5HT.
- (5) **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.
- (6) **Antagonista 5HT7:** el bloqueo de los receptores 5HT7 localizados en las neuronas GABAérgicas de los núcleos del rafe aumenta la liberación de 5HT.

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

Fuente: Stahl^{17,19-21}.

Respecto a la efectividad a largo plazo de vortioxetina, existen estudios abiertos en los cuales vortioxetina (2,5-20 mg/d) ha demostrado mantener la efectividad tras 52 semanas de tratamiento^{48,49} y ser efectiva en la prevención de recaídas en TDM⁵⁰.

Vortioxetina y cognición

Vortioxetina se presenta como una buena alternativa en el tratamiento de los déficits neurocognitivos en el TDM según estudios preclínicos y clínicos, sobre todo gracias a su acción antagonista de los receptores 5HT3 y 5HT7 y agonista del receptor 5HT1A mediante la cual modula la transmisión glutamatérgica⁵¹.

En estudios preclínicos, vortioxetina mejora las dificultades de aprendizaje y previene déficits en el aprendizaje inducidos por estrés⁵². Esto sugiere un efecto positivo de vortioxetina sobre los déficits en flexibilidad cognitiva, uno de los principales síntomas cognitivos en el TDM. También se ha observado un efecto positivo sobre la memoria^{23,53}, mayor

que con escitalopram o duloxetina⁵⁴, a través de su acción agonista del 5HT1A y antagonista del 5HT3⁵³. Además, vortioxetina favorecería la neuroplasticidad⁵⁵ y de manera más rápida que otros ISRS^{16,56,57}.

En estudios clínicos vortioxetina ha demostrado no tener efectos negativos sobre la cognición⁵⁸. Un estudio clínico aleatorizado evaluó como resultado principal el efecto de 8 semanas de tratamiento con vortioxetina 10 mg, vortioxetina 20 mg o placebo sobre la cognición en personas con un episodio depresivo mayor moderado-grave³⁵. El grupo en tratamiento con vortioxetina, independientemente de la dosis, obtuvo puntuaciones significativamente superiores en el *Digit Symbol Substitution Test* (DSST), que evalúa velocidad de procesamiento, funciones ejecutivas y atención, y en el *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT), que evalúa aprendizaje y memoria. De manera similar, en el estudio llevado a cabo por Mahableshwarkar et al.⁵⁹ vortioxetina a dosis de 10-20 mg/d fue superior a placebo en el DSST; además, el grupo en tratamiento con vortioxetina mostró una mejoría más marcada en la capacidad funcional. El fármaco

activo de referencia, duloxetina, no mostró superioridad a placebo ni en el DSST ni en la escala de capacidad funcional.

En pacientes ancianos con TDM, vortioxetina fue igualmente superior a placebo en el DSST y el RAVLT. De nuevo duloxetina, usado como fármaco activo de referencia, no mostró diferencias respecto a placebo en las puntuaciones del DSST pero sí del RAVLT²⁹.

En vista de estos resultados, se ha sugerido que vortioxetina ejercería efectos positivos en más dominios cognitivos que otros antidepresivos⁸. De hecho, análisis *post-hoc* indican que vortioxetina no parece actuar sobre un dominio cognitivo específico sino sobre una amplia variedad⁶⁰, y que es más útil en pacientes activos laboralmente⁶¹. Las principales características y resultados de los estudios que evalúan el efecto de vortioxetina sobre la cognición se resumen en la [tabla 2](#). De manera importante, un metaanálisis reciente ha evidenciado que los efectos favorables de vortioxetina sobre la cognición son independientes de sus efectos antidepresivos⁶².

Tolerabilidad

Baldwin et al.⁶³ realizaron un metaanálisis para analizar la seguridad y tolerabilidad de vortioxetina en TDM, en el cual incluyeron un total de 11 estudios a corto plazo aleatorizados, doble ciego, controlados por placebo y 5 estudios abiertos con un tiempo de seguimiento de hasta 52 semanas.

En los estudios a corto plazo, los eventos adversos se clasificaron en general como «leves o moderados». Los más frecuentes fueron náuseas y vómitos, con un efecto transitorio y dosis-dependiente. La proporción de pacientes con efectos secundarios catalogados como severos fue de un 4,6% para el grupo placebo, un 5,8% para el grupo vortioxetina, un 8,2% para el grupo duloxetina y un 11,5% para el grupo venlafaxina XR. De manera similar, el número necesario para perjudicar (NNH, del inglés *number needed to harm*), basado en el número de pacientes que discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso, fue marcadamente mayor en el grupo de vortioxetina 5-10 mg que para los comparadores activos duloxetina y venlafaxina XR.

Respecto a eventos adversos serios, la incidencia en los pacientes tratados con vortioxetina (5-20 mg) resultó similar a la de placebo (0,6% vs. 0,5%), sin relación con la dosis. No se encontraron diferencias significativas en la incidencia de ideación o comportamientos suicidas en el grupo de vortioxetina respecto a placebo. El tratamiento con vortioxetina tampoco se asoció con un mayor aumento de peso o con una mayor incidencia de insomnio, acatisia, discinesia, hostilidad o comportamientos agresivos en comparación con placebo. La incidencia de disfunción sexual fue igualmente similar a la de placebo para todas las dosis de vortioxetina (5-20 mg). Vortioxetina presentó un perfil de seguridad cardiovascular comparable al de placebo. La incidencia de síntomas de discontinuación también fue comparable a la de placebo, seguramente debido a la larga vida media de vortioxetina. Del total de 3.018 pacientes tratados con vortioxetina, un único paciente presentó síntomas hipomaniacos y ninguno un episodio maniaco franco.

En los estudios abiertos a largo plazo, los eventos adversos más comunes para ambos rangos de dosis fueron de nuevo náuseas (16,3 y 24,2%), seguidos de cefalea (13,0 y 12,5%),

diarrea (6,4 y 7,3%), nasofaringitis (10,9 y 6,4%), aumento de peso (5,7 y 5,9%) e insomnio (5,0 y 7,1%). La proporción de pacientes con disfunción sexual fue del 1,7% en el grupo de vortioxetina 5-10 mg y del 2,3% en el grupo de vortioxetina 15-20 mg. Los cambios en parámetros cardiovasculares respecto al basal no fueron clínicamente relevantes. Tampoco se observaron eventos adversos de nueva índole. La incidencia de eventos adversos serios fue del 2,9% para vortioxetina 5-10 mg y del 2,2% para vortioxetina 15-20 mg.

Interacciones

Vortioxetina se metaboliza principalmente a través de isoenzimas del CYP450, las cuales intervienen también en el metabolismo de otras muchas moléculas. Sin embargo, vortioxetina tiene un efecto pequeño o nulo sobre estas isoformas (es decir, no induce o inhibe su actividad), por lo que no se esperaría que interfiriera en las concentraciones plasmáticas de otros fármacos metabolizados por estas enzimas⁶⁴.

Varios estudios han analizado las posibles interacciones de vortioxetina. Chen et al.⁶⁵ demostraron que la coadministración de vortioxetina con etanol, diazepam o litio era bien tolerada y no presentaba interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente relevantes. Tampoco se hallaron interacciones farmacocinéticas con los antifúngicos fluconazol o ketoconazol, ambos inhibidores de isoenzimas del CYP450⁶⁶, o con aspirina, warfarina⁶⁷, el anticonceptivo levonorgestrel/etinilestradiol u omeprazol⁶⁶. Sin embargo, estos estudios sugieren que sí se podrían requerir ajustes de dosis al ser administrada con bupropión (inhibidor de CYP2D6 y sustrato de CYP2B6) o rifampicina (inductor de CYP)⁶⁶.

Conclusiones

Esta revisión, centrada en la evidencia disponible sobre vortioxetina, apoya su efectividad antidepresiva y tolerabilidad a corto y largo plazo, con un efecto antidepresivo dosis-dependiente. Estudios a largo plazo, además, demuestran que disminuye el número de recaídas respecto a placebo. A nivel de efectos secundarios, los más frecuentes son náuseas y vómitos, con un efecto transitorio y dosis-dependiente. Vortioxetina no parece producir alteraciones cardiovasculares ni inducir un aumento de peso significativo; además, se asociaría con menores efectos secundarios en la esfera sexual, al menos a dosis bajas, por lo que sería una alternativa a considerar en pacientes con inadecuada adherencia al tratamiento por quejas de disfunción sexual⁹. Por otro lado, la vida media prolongada de vortioxetina facilita la administración en una única dosis diaria y disminuye el riesgo de síndrome de discontinuación⁶⁸.

Su acción combinada como inhibidor de la recaptación de serotonina y como modulador de una gran variedad de receptores serotoninérgicos le otorga un perfil farmacológico más amplio que el de otros antidepresivos, por lo que vortioxetina se presenta como una alternativa atractiva en caso de falta de respuesta a antidepresivos convencionales. Sin embargo, se requerirían más estudios en pacientes con TDM resistente para valorar su verdadera utilidad en esta población. De manera interesante, varios estudios preclínicos y clínicos apuntan a que vortioxetina posee además una

acción procognitiva, la cual parece ser independiente de su efecto sobre los síntomas depresivos. Esto puede deberse a su acción indirecta sobre la liberación de glutamato, exclusivo de vortioxetina, que aumentaría la plasticidad neuronal y mejoraría la memoria¹⁹. Así, vortioxetina sería una opción terapéutica útil en aquellos pacientes con TDM y síntomas cognitivos marcados⁶⁹, que suelen afectar al funcionamiento psicosocial del paciente^{70,71}. Además, en los últimos años se están realizando estudios de coste-efectividad y coste-utilidad que apoyan la superioridad de vortioxetina en el incremento de años de vida ajustados por calidad de vida (AVAC) y la funcionalidad^{46,47}.

A pesar de su acción prometedora sobre la cognición⁷² y sobre los efectos secundarios a nivel sexual⁷³, son necesarios más estudios que confirmen los hallazgos disponibles y que evalúen los mecanismos a través de los cuales vortioxetina ejercería este efecto. Además, sería interesante disponer de estudios diseñados específicamente para comparar la eficacia de vortioxetina respecto a otros antidepresivos⁶⁸. Futuros estudios arrojarán algo más de luz sobre la relación entre vortioxetina y cognición^{74,75}, así como sobre su efectividad y tolerabilidad a corto y largo plazo⁷⁶⁻⁸¹.

En conclusión, teniendo en cuenta el perfil receptorial y de efectos secundarios de vortioxetina, este fármaco se presenta como un gran aliado de la psiquiatría personalizada^{82,83}. Así, vortioxetina estaría especialmente indicada en perfiles concretos de pacientes, como son pacientes con escasa respuesta a antidepresivos convencionales, pacientes con quejas de disfunción cognitiva o pacientes con mala tolerancia a otros tratamientos antidepresivos debido a efectos secundarios en la esfera sexual, tal y como se ha apuntado en revisiones anteriores^{9,68,69,84}. Además, su acción procognitiva y la escasa incidencia de somnolencia o alteraciones cardiológicas la convierten en una alternativa a considerar en la población anciana^{68,84}, si bien solo se ha realizado un ensayo clínico en esta población, con resultados positivos y buena tolerabilidad²⁹. En un futuro, debería sin duda ensayarse en otras indicaciones, más allá del TDM y de los trastornos de ansiedad, y especialmente en indicaciones donde los efectos antidepresivos y eventualmente procognitivos puedan constituir una ventaja clave sobre las alternativas existentes, como en la depresión bipolar y en el trastorno por déficit de atención con hiperactividad.

Conflicto de intereses

La Dra. Íria Grande ha recibido un contrato de investigación Juan Rodés JR15/00012 y una beca/subvención Proyecto de Investigación en Salud PI16/00187 del Instituto de Salud Carlos III, Ministerio español de Economía, Industria y Competitividad y ha colaborado como consultora para Ferrer y como ponente para AstraZeneca, Ferrer y Janssen-Cilag.

El Dr. Eduard Vieta ha recibido ayudas y colaborado como asesor o ponente para las siguientes entidades: AB-Biotics, Actavis, Allergan, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Ferrer, *Forest Research Institute*, Gedeon Richter, Glaxo-Smith-Kline, Janssen, Lundbeck, Otsuka, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis, Servier, Shire, Sunovion, Takeda, Telefónica, la *Brain and Behaviour Foundation*, el Ministerio español de Ciencia e Innovación (CIBERSAM), el *Seventh*

European Framework Programme (ENBREC), y el *Stanley Medical Research Institute*.

Agradecimientos

La Dra. Íria Grande expresa su agradecimiento al Instituto de Salud Carlos III, al Ministerio de Economía, Industria y Competitividad por el contrato de investigación Juan Rodés JR15/00012 y la beca Proyecto de Investigación en Salud PI16/00187, al Centro para la Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), a los Grups Consolidats de Recerca 2014 (SGR 398) y al *Seventh European Framework Programme* (ENBREC).

El Dr. Eduard Vieta expresa su agradecimiento al Instituto de Salud Carlos III, al Ministerio de Economía, Industria y Competitividad, (PI 12/00912) integrado en el plan Nacional de I+D+I y cofinanciado por el ISCIII-Subdirección General de Evaluación y el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER); al Centro para la Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), a la Secretaria d'Universitats i Recerca del Departament d'Economia i Coneixement (2014.SGR.398), al *Seventh European Framework Programme* (ENBREC), al CERCA Programme/Generalitat de Catalunya y al *Stanley Medical Research Institute* por su apoyo.

Bibliografía

1. Tranter R, O'Donovan C, Chandarana P, Kennedy S. Prevalence and outcome of partial remission in depression. *J Psychiatry Neurosci*. 2002;27:241-7.
2. Israel JA. The impact of residual symptoms in major depression. *Pharmaceuticals*. 2010;3:2426-40, <http://dx.doi.org/10.3390/ph3082426>.
3. Popovic D, Vieta E, Fornaro M, Perugi G. Cognitive tolerability following successful long term treatment of major depression and anxiety disorders with SSRi antidepressants. *J Affect Disord*. 2015;173:211-5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2014.11.008>.
4. Ott CV, Bjertrup AJ, Jensen JH, Ullum H, Sjølland R, Purdon SE, et al. Screening for cognitive dysfunction in unipolar depression: Validation and evaluation of objective and subjective tools. *J Affect Disord*. 2016;190:607-15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2015.10.059>.
5. Prvulovic D, Hampel H. ¿Un cambio de paradigma en el diagnóstico psiquiátrico moderno? Anomalías en las redes neuronales como concepto fisiopatológico y nueva herramienta de diagnóstico. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2010;3:115-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2010.10.002>.
6. Gastó C, Guarch J, Navarro V. Dominios cognitivos en la depresión unipolar. Teorías multimodales y nuevas perspectivas terapéuticas. *Psiquiatr Biol*. 2015;22:33-8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.psiq.2015.05.001>.
7. Dale E, Bang-Andersen B, Sánchez C. Emerging mechanisms and treatments for depression beyond SSRIs and SNRIs. *Biochem Pharmacol*. 2015;95:81-97, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bcp.2015.03.011>.
8. 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;14:1291-304, <http://dx.doi.org/10.1517/14740338.2015.1046836>.
9. 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, <http://dx.doi.org/10.2147/NDT.S41387>.
10. Areberg J, Petersen KB, Chen G, Naik H. Population pharmacokinetic meta-analysis of vortioxetine in healthy individuals. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2014;115:552–9, <http://dx.doi.org/10.1111/bcpt.12256>.
 11. Hvenegaard MG, Bang-Andersen B, Pedersen H, Jorgensen M, Puschl A, Dalgaard L. Identification of the cytochrome P450 and other enzymes involved in the in vitro oxidative metabolism of a novel antidepressant, Lu AA21004. *Drug Metab Dispos*. 2012;40:1357–65, <http://dx.doi.org/10.1124/dmd.112.044610>.
 12. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: A review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs*. 2014;28:855–74, <http://dx.doi.org/10.1007/s40263-014-0195-x>.
 13. Bang-Andersen B, Ruhland T, Jorgensen M, Smith G, Frederiksen K, Jensen KG, et al. Discovery of 1-[2-(2,4-dimethylphenylsulfanyl)phenyl]piperazine (Lu AA21004): A novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Med Chem*. 2011;54:3206–21, <http://dx.doi.org/10.1021/jm101459g>.
 14. Mork A, Pehrson A, Brennum LT, Nielsen SM, Zhong H, Lassen AB, et al. Pharmacological effects of Lu AA21004: A novel multimodal compound for the treatment of major depressive disorder. *J Pharmacol Exp Ther*. 2012;340:666–75, <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.111.189068>.
 15. El Mansari M, Lecours M, Blier P. Effects of acute and sustained administration of vortioxetine on the serotonin system in the hippocampus: electrophysiological studies in the rat brain. *Psychopharmacology (Berl)*. 2015;232:2343–52, <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-015-3870-9>.
 16. 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, <http://dx.doi.org/10.1177/0269881114543719>.
 17. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): enhancing serotonin release by combining serotonin (5HT) transporter inhibition with actions at 5HT receptors (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT7 receptors). *CNS Spectr*. 2015;20:93–7, <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852915000139>.
 18. Andersen J, Ladefoged LK, Wang D, Kristensen TN, Bang-Andersen B, Kristensen AS, et al. Binding of the multimodal antidepressant drug vortioxetine to the human serotonin transporter. *ACS Chem Neurosci*. 2015;6:1892–900, <http://dx.doi.org/10.1021/acschemneuro.5b00225>.
 19. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): modifying serotonin's downstream effects on glutamate and GABA (gamma amino butyric acid) release. *CNS Spectr*. 2015;20:331–6, <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852915000334>.
 20. 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, <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852915000358>.
 21. Stahl SM. Modes and nodes explain the mechanism of action of vortioxetine, a multimodal agent (MMA): Blocking 5HT3 receptors enhances release of serotonin, norepinephrine, and acetylcholine. *CNS Spectr*. 2015;20:455–9, <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852915000346>.
 22. Treadway MT, Waskom ML, Dillon DG, Holmes AJ, Park MT, Chakravarty MM, et al. Illness progression, recent stress, and morphometry of hippocampal subfields and medial prefrontal cortex in major depression. *Biol Psychiatry*. 2015;77:285–94, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.06.018>.
 23. Mork A, Montezinho LP, Miller S, Trippodi-Murphy C, Plath N, Li Y, et al. Vortioxetine (Lu AA21004), a novel multimodal antidepressant, enhances memory in rats. *Pharmacol Biochem Behav*. 2013;105:41–50, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pbb.2013.01.019>.
 24. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.pnpbp.2016.03.001>.
 25. 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, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2012.04.006>.
 26. Riga MS, Sanchez C, Celada P, Artigas F. Involvement of 5-HT3 receptors in the action of vortioxetine in rat brain: Focus on glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Neuropharmacology*. 2016;108:73–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2016.04.023>.
 27. Guilloux J-P, Mendez-David I, Pehrson A, Guiard BP, Repérant C, Orvoën S, et al. Antidepressant and anxiolytic potential of the multimodal antidepressant vortioxetine (Lu AA21004) assessed by behavioural and neurogenesis outcomes in mice. *Neuropharmacology*. 2013;73:147–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2013.05.014>.
 28. Alvarez E, Perez V, Dragheim M, Loft H, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2012;15:589–600, <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145711001027>.
 29. Katona C, Hansen T, Olsen CK. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2012;27:215–23, <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0b013e3283542457>.
 30. Baldwin DS, Loft H, Dragheim M. A randomised, double-blind, placebo controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study of three dosages of Lu AA21004 in acute treatment of major depressive disorder (MDD). *Eur Neuropsychopharmacol*. 2012;22:482–91, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.11.008>.
 31. Boulenger J-P, Loft H, Olsen CK. Efficacy and safety of vortioxetine (Lu AA21004), 15 and 20 mg/day: A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study in the acute treatment of adult patients with major depressive disorder. *Int Clin Psychopharmacol*. 2014;29:138–49, <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0000000000000018>.
 32. Henigberg N, Mahabeshwarkar AR, Jacobsen P, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 8-week trial of the efficacy and tolerability of multiple doses of Lu AA21004 in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:953–9, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.11m07470>.
 33. Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Serenko M, Chan S, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of vortioxetine 10 mg and 20 mg in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2015;76:575–82, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09335>.
 34. Jain R, Mahabeshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Thase ME. A randomized, double-blind, placebo-controlled 6-wk trial of the efficacy and tolerability of 5 mg vortioxetine in adults with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2013;16:313–21, <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145712000727>.

35. 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;17:1557–67, <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145714000546>.
36. Takeda. Efficacy and safety study of vortioxetine (Lu AA21004) for treatment of major depressive disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov [consultado 13 Dic 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01255787>
37. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y. A randomized, double-blind trial of 2.5 mg and 5 mg vortioxetine (Lu AA21004) versus placebo for 8 weeks in adults with major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2013;29:217–26, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2012.761600>.
38. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Serenko M, Trivedi MH. A randomized, double-blind, duloxetine-referenced study comparing efficacy and tolerability of 2 fixed doses of vortioxetine in the acute treatment of adults with MDD. *Psychopharmacology (Berl).* 2015;232:2061–70, <http://dx.doi.org/10.1007/s00213-014-3839-0>.
39. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y, Trivedi MH. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of 2 doses of vortioxetine in adults with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2015;76:583–91, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.14m09337>.
40. Khin NA, Chen Y-F, Yang Y, Yang P, Laughren TP. Exploratory analyses of efficacy data from major depressive disorder trials submitted to the US Food and Drug Administration in support of new drug applications. *J Clin Psychiatry.* 2011;72:464–72, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.10m06191>.
41. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26:1–15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2016.03.007>.
42. Llorca P-M, Lançon C, Brignone M, Rive B, Salah S, Ereshefsky L, et al. Relative efficacy and tolerability of vortioxetine versus selected antidepressants by indirect comparisons of similar clinical studies. *Curr Med Res Opin.* 2014;30:2589–606, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2014.969566>.
43. Wang G, Gislum M, Filippov G, Montgomery S. Comparison of vortioxetine versus venlafaxine XR in adults in Asia with major depressive disorder: A randomized, double-blind study. *Curr Med Res Opin.* 2015;31:785–94, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2015.1014028>.
44. Jacobsen PL, Mahableshwarkar AR, Chen Y, Chrones L, Clayton AH. Effect of vortioxetine vs. escitalopram on sexual functioning in adults with well-treated major depressive disorder experiencing SSRI-induced sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2015;12:2036–48, <http://dx.doi.org/10.1111/jsm.12980>.
45. Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Haggström L. A randomised, double-blind study in adults with major depressive disorder with an inadequate response to a single course of selective serotonin reuptake inhibitor or serotonin-noradrenaline reuptake inhibitor treatment switched to vortioxetine or agomelatine. *Hum Psychopharmacol.* 2014;29:470–82, <http://dx.doi.org/10.1002/hup.2424>.
46. Choi S-E, Brignone M, Cho SJ, Jeon HJ, Jung R, Campbell R, et al. Cost-effectiveness of vortioxetine versus venlafaxine (extended release) in the treatment of major depressive disorder in South Korea. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2016;16:629–38, <http://dx.doi.org/10.1586/14737167.2016.1128830>.
47. Soini E, Hallinen T, Brignone M, Diamand F, Cure S, Aalto-Setälä M, et al. Cost-utility analysis of vortioxetine versus agomelatine, bupropion SR, sertraline and venlafaxine XR after treatment switch in major depressive disorder in Finland. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2017;17:293–302, <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2017.1240617>.
48. Baldwin DS, Hansen T, Florea I. Vortioxetine (Lu AA21004) in the long-term open-label treatment of major depressive disorder. *Curr Med Res Opin.* 2012;28:1717–24, <http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2012.725035>.
49. Jacobsen PL, Harper L, Chrones L, Chan S, Mahableshwarkar AR. Safety and tolerability of vortioxetine (15 and 20 mg) in patients with major depressive disorder: Results of an open-label, flexible-dose, 52-week extension study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2015;30:255–64, <http://dx.doi.org/10.1097/YIC.0000000000000081>.
50. Boulenger J-P, Loft H, Florea I. A randomized clinical study of Lu AA21004 in the prevention of relapse in patients with major depressive disorder. *J Psychopharmacol.* 2012;26:1408–16, <http://dx.doi.org/10.1177/0269881112441866>.
51. Pehrson AL, Jeyarajah T, Sanchez C. Regional distribution of serotonergic receptors: A systems neuroscience perspective on the downstream effects of the multimodal-acting antidepressant vortioxetine on excitatory and inhibitory neurotransmission. *CNS Spectr.* 2016;21:162–83, <http://dx.doi.org/10.1017/S1092852915000486>.
52. Wallace A, Pehrson AL, Sanchez C, Morilak DA. Vortioxetine restores reversal learning impaired by 5-HT depletion or chronic intermittent cold stress in rats. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2014;17:1695–706, <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145714000571>.
53. Du Jardin KG, Jensen JB, Sanchez C, Pehrson AL. Vortioxetine dose-dependently reverses 5-HT depletion-induced deficits in spatial working and object recognition memory: A potential role for 5-HT1A receptor agonism and 5-HT3 receptor antagonism. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24:160–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.07.001>.
54. Jensen JB, du Jardin KG, Song D, Budac D, Smagin G, Sanchez C, et al. Vortioxetine, but not escitalopram or duloxetine, reverses memory impairment induced by central 5-HT depletion in rats: Evidence for direct 5-HT receptor modulation. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014;24:148–59, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2013.10.011>.
55. Kugathasan P, Waller J, Westrich L, Abdourahman A, Tamm JA, Pehrson AL, et al. In vivo and in vitro effects of vortioxetine on molecules associated with neuroplasticity. *J Psychopharmacol.* 2017;31:365–76, <http://dx.doi.org/10.1177/0269881116667710>.
56. Betry C, Pehrson AL, Etievant A, Ebert B, Sanchez C, Haddjeri N. The rapid recovery of 5-HT cell firing induced by the antidepressant vortioxetine involves 5-HT(3) receptor antagonism. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2013;16:1115–27, <http://dx.doi.org/10.1017/S1461145712001058>.
57. Chen F, du Jardin KG, Waller JA, Sanchez C, Nyengaard JR, Wegener G. Vortioxetine promotes early changes in dendritic morphology compared to fluoxetine in rat hippocampus. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26:234–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.12.018>.
58. Theunissen EL, Street D, Hojer A-M, Vermeeren A, van Oers A, Ramaekers JG. A randomized trial on the acute and steady-state effects of a new antidepressant, vortioxetine (Lu AA21004), on actual driving and cognition. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;93:493–501, <http://dx.doi.org/10.1038/clpt.2013.39>.
59. Mahableshwarkar AR, Zajecka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RSE. 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;40:2025–37, <http://dx.doi.org/10.1038/npp.2015.52>.
60. Harrison JE, Lophaven S, Olsen CK. Which cognitive domains are improved by treatment with vortioxetine? *Int J*

- Neuropsychopharmacol. 2016;19, <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyw054>.
61. 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;78:115–21, <http://dx.doi.org/10.4088/JCP.16m10744>.
 62. McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder (MDD): A meta-analysis of three randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2016;19, <http://dx.doi.org/10.1093/ijnp/pyw055>.
 63. 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, <http://dx.doi.org/10.1177/0269881116628440>.
 64. Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psichiatr*. 2015;50:210–5, <http://dx.doi.org/10.1708/2040.22160>.
 65. Chen G, Nomikos GG, Affinito J, Zhao Z. Lack of effect of vortioxetine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of ethanol, diazepam, and lithium. *Clin Pharmacokinet*. 2016;55:1115–27, <http://dx.doi.org/10.1007/s40262-016-0389-0>.
 66. Chen G, Lee R, Hojer A-M, Buchbjerg JK, Serenko M, Zhao Z. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig*. 2013;33:727–36, <http://dx.doi.org/10.1007/s40261-013-0117-6>.
 67. Chen G, Zhang W, Serenko M. Lack of effect of multiple doses of vortioxetine on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of aspirin and warfarin. *J Clin Pharmacol*. 2015;55:671–9, <http://dx.doi.org/10.1002/jcph.456>.
 68. Kelliny M, Croarkin PE, Moore KM, Bobo WV. Profile of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder: An overview of the primary and secondary literature. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1193–212, <http://dx.doi.org/10.2147/TCRM.S55313>.
 69. Frampton JE. Vortioxetine: A review in cognitive dysfunction in depression. *Drugs*. 2016;76:1675–82, <http://dx.doi.org/10.1007/s40265-016-0655-3>.
 70. Clark M, DiBenedetti D, Perez V. Cognitive dysfunction and work productivity in major depressive disorder. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2016;16:455–63, <http://dx.doi.org/10.1080/14737167.2016.1195688>.
 71. Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in schizophrenia, bipolar disorder and depression. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:151–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.01.007>.
 72. Sole B, Jimenez E, Martinez-Aran A, Vieta E. Cognition as a target in major depression: New developments. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2015;25:231–47, <http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2014.12.004>.
 73. Carvalho AF, Sharma MS, Brunoni AR, Vieta E, Fava GA. The safety, tolerability and risks associated with the use of newer generation antidepressant drugs: A critical review of the literature. *Psychother Psychosom*. 2016;85:270–88, <http://dx.doi.org/10.1159/000447034>.
 74. Efficacy of vortioxetine versus escitalopram on cognitive function in patients with inadequate response to current antidepressant treatment of major depressive disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov [consultado 13 Dic 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02272517>
 75. Efficacy of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with partial or full remission of major depressive disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov [consultado 13 Dic 2016]. Disponible en: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279953>
 76. Vortioxetine, 5, 10, and 20 mg, relapse prevention study in adults with major depressive disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov [consultado 13 Dic 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02371980?term=NCT02371980&rank=1>
 77. Long-term extension study of Lu AA21004 in participants with major depressive disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov [consultado 13 Dic 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01395147?term=NCT01395147&rank=2>
 78. Study of the efficacy and safety of initial administration of 17 mg vortioxetine intravenously with 10 mg/day vortioxetine orally in patients with major depressive disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov [consultado 13 Dic 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02919501?term=NCT02919501&rank=1>
 79. A phase 3 study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov [consultado 13 Dic 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02389816?term=NCT02389816&rank=1>
 80. Vortioxetine versus placebo in major depressive disorder comorbid with social anxiety disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov [consultado 13 Dic 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02294305?term=NCT02294305&rank=1>
 81. Long-term extension study of Lu AA21004 in participants with major depressive disorder - Full Text View - ClinicalTrials.gov [consultado 13 Dic 2016]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01395147?term=NCT01395147&rank=1>
 82. Vieta E. [Personalised medicine applied to mental health: Precision psychiatry]. *Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc.)*. 2015;8:117–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rpsm.2015.03.003>.
 83. Vieta E. Clinical research for good clinical care. *Acta Psychiatr Scand*. 2015;132:426–7, <http://dx.doi.org/10.1111/acps.12491>.
 84. Connolly KR, Thase ME. Vortioxetine: A new treatment for major depressive disorder. *Expert Opin Pharmacother*. 2016;17:421–31, <http://dx.doi.org/10.1517/14656566.2016.1133588>.