

Depresión en la enfermedad de Parkinson

Dr. Javier Pagonabarraga Mora

Unidad de Trastornos del Movimiento, Servicio de Neurología
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau



Brintellix®,
antidepresivo
de primera línea*

Brintellix® consigue la recuperación funcional del paciente con TDM¹⁻³

Brintellix®
10mg

- ✓ **Brintellix® es eficaz en el tratamiento del TDM**, al igual que venlafaxina y duloxetina*^{1,4,5}
- ✓ **Brintellix® incluye en su Ficha Técnica datos relativos a una mejoría en medidas objetivas y subjetivas acerca de la sintomatología cognitiva**⁶
- ✓ **Brintellix® presentó una incidencia de disfunción sexual no diferente a placebo**, en contraste con la mayoría de los ISRS y los IRSN⁷
- ✓ **Brintellix® presentó una incidencia de insomnio o somnolencia y de alteraciones del peso similar a placebo**⁶
- ✓ **Brintellix® no presentó diferencias respecto placebo sobre la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea**^{6,8}
- ✓ La influencia de **Brintellix®** sobre la **capacidad para conducir y utilizar máquinas** es nula o insignificante**⁶



→ Escanee el siguiente código para más información

TDM: Trastorno Depresivo Mayor. **ISRS:** Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. **IRSN:** Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina. *Venlafaxina y duloxetina se incluyeron como referencia activa para la validación del estudio, no para comparar las magnitudes de los efectos. **Sin embargo, los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas peligrosas, especialmente al iniciar el tratamiento con vortioxetina o al cambiar de dosis. **1.** Mahableshwarkar AR, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(8): 2025–2037. **2.** Greer TL, et al. Defining and measuring functional recovery from depression. *CNS Drugs*. 2010; 24(4): 267–284. **3.** Jacobson W, et al. Effect of vortioxetine on functional capacity in patients with major depressive disorder and self-reported cognitive dysfunction. Presentado en: Edición 168 de la reunión anual APA. 2015; Toronto, Canadá. **4.** Alvarez E, et al. 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. **5.** Katona C, et al. 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(4):215-23. **6.** Lundbeck S.A. Ficha técnica Brintellix®. **7.** Baldwin DS, 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(3):242-52. **8.** Wang Y, et al. Effect of Vortioxetine on Cardiac Repolarization in Healthy Adult Male Subjects: Results of a Thorough QT/QTc Study. *Clin Pharmacol Drug Devel*. 2013; 2(4): 298–309. **9.** CANMAT Depression work group. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry*. 2016;61(9):540-60.

Introducción

La caracterización clínica de la enfermedad de Parkinson (EP) ha evolucionado de manera importante en los últimos 10 años. La identificación de los trastornos cognitivos, conductuales y afectivos que acompañan o incluso preceden al síndrome rígido-acinético característico de la enfermedad, han servido de marco para mostrar que la EP no es únicamente la consecuencia de una falta de dopamina en distintas áreas cerebrales, sino que es el resultado de un proceso neurodegenerativo difuso y lentamente progresivo que provoca la disfunción de diferentes sistemas de neurotransmisión (noradrenalina, serotonina, acetilcolina), a la vez que provoca la muerte neuronal de diferentes estructuras corticales y subcorticales¹.

Dentro de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la EP la depresión destaca como la complicación más frecuente de la enfermedad, así como la variable independiente con mayor impacto sobre la calidad de vida y la funcionalidad diaria^{2,3}.

Los estudios que han analizado la prevalencia del trastorno depresivo con mayor detalle, utilizando entrevistas bien estructuradas (criterios DSM-IV) y escalas específicas tanto para el cribado como para el seguimiento de los síntomas depresivos, han observado que la prevalencia de la depresión en la EP varía del 25 al 40%^{4,5}.

De todas maneras, y a pesar de que los síntomas depresivos se han asociado a mayores alteraciones cognitivas, mayor gravedad motora y peor calidad de vida, en la práctica clínica la depresión en EP sigue estando claramente infradiagnosticada⁶.



Javier Pagonabarraga Mora.

Unidad de Trastornos del Movimiento.
Servicio de Neurología.

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

En el *Global PD Survey*, que incluyó alrededor de 1000 pacientes con EP, solo un 10% había referido espontáneamente la presencia de síntomas negativos, mientras que al administrarse el Inventario de Depresión de Beck (BDI) se pudo observar que hasta el 50% de los pacientes tenía algún tipo de síndrome depresivo⁷. En estudios prospectivos se ha reafirmado la discordancia en la detección de síntomas afectivos en las consultas habituales y tras el uso de escalas o cuestionarios específicos, con cifras que muestran que hasta el 50% de los pacientes con depresión pasan desapercibidos si no se busca este problema de manera dirigida⁸.

En un estudio prospectivo sobre la prevalencia y tratamiento de depresión en una unidad especializada de trastornos del movimiento, se pudo observar que hasta dos tercios de los pacientes con un diagnóstico de depresión detectado mediante escalas y entrevista dirigida no recibía ningún tratamiento antidepresivo⁹.

Gran parte de la falta de diagnóstico se basa en que la atención al paciente con EP sigue estando demasiado centrada en los síntomas motores (más visibles), mientras que los síntomas ‘mentales’ (poco evidentes), que exigen de una anamnesis dirigida, pasan con frecuencia desapercibidos. Como sucede con el deterioro cognitivo, la ansiedad, la apatía e incluso con las alucinaciones, solo un conocimiento preciso de las características clínicas de cada uno de estos problemas, así como el uso de las escalas apropiadas, puede detectar y tratar de manera precoz estas complicaciones.

Diagnóstico de la depresión en la EP

Una de las dificultades más importantes para el correcto diagnóstico de la depresión en la EP reside en el gran solapamiento entre los síntomas propios de la EP y los síntomas incluidos en los criterios clínicos diagnósticos de depresión del “Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales” (DSM). En el DSM, con el objetivo de diagnosticar la depresión basándose no solo en síntomas afectivos, sino también en todos aquellos acompañantes biológicos que otorgan mayor especificidad al diagnóstico de síndrome depresivo, los criterios clínicos de depresión incluyen síntomas somáticos y cognitivos que también pueden presentarse en pacientes con EP sin clínica depresiva asociada. La hipomimia, el enlentecimiento psicomotor, las quejas de memoria y la falta de concentración, el insomnio en forma de despertar precoz, la anorexia, la fatiga, o la falta de energía son síntomas somáticos y cognitivos solapados entre la EP y el trastorno depresivo¹⁰.

Los síntomas somáticos han demostrado mejorar la fiabilidad del diagnóstico de depresión en poblaciones sin patologías neurológicas, pero en pacientes con EP, la inclusión de los síntomas somáticos es un factor fundamental que contribuye a un alto número de falsos diagnósticos. Con base en el DSM-5, el diagnóstico de trastorno depresivo mayor se fundamenta en la presencia en un periodo de 2 semanas de estado de ánimo depresivo o pérdida de interés acompañados por al menos otros 4 síntomas de depresión de una lista de 7 síntomas. Cinco de esos 7 síntomas (pérdida de peso, trastornos del sueño, enlentecimiento psicomotor o agitación, fatiga o pérdida de energía, pérdida de capacidad de atención o concentración) se solapan con los síntomas propios de la EP, por lo que un diagnóstico de trastorno depresivo mayor en la EP no es posible con los criterios habituales. **Con los criterios DSM es posible infraestimar síntomas depresivos al atribuirlos a la EP o, por el contrario, interpretar síntomas propios de la EP como sintomatología depresiva¹¹.**

Si se añade a esta situación la dificultad de distinguir pacientes con apatía asociada a depresión respecto a aquellos pacientes con EP y apatía aislada (sin depresión acompañante) el conflicto diagnóstico se vuelve aún más difícil. En la propuesta provisional de criterios diagnósticos de depresión en la EP del año 2006 se abogó, a nivel de práctica clínica diaria, por una conducta inclusivista de los criterios DSM-IV, de tal manera que cualquier paciente que cumpla criterios diagnósticos DSM-IV de trastorno depresivo mayor, trastorno distímico o trastorno depresivo no especificado debería ser considerado como paciente con depresión y tratado con fármacos antidepresivos en función de la gravedad de los síntomas¹².

Otra aproximación más operativa para el diagnóstico de depresión en la EP es el uso de escalas validadas con notas de corte precisas para el cribado de depresión. Utilizando entrevistas estructuradas realizadas por psiquiatras para obtener el mejor *gold standard* para el diagnóstico de depresión, diversos estudios han conseguido determinar notas de corte con una precisión diagnóstica apropiada¹³.

Las escalas con el mejor balance de sensibilidad y especificidad son *Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D)*, *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale (MADRS)*, *Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)* y *Geriatric Depression Scale (GDS-15, GDS-30)*¹³⁻¹⁵.

De todas ellas, la MADRS está más libre de ítems somáticos y es útil para evaluar cambio de estado afectivo tras iniciar algún tratamiento. Las escalas HADS-D y GDS muestran una buena precisión en la evaluación del estado afectivo tras el inicio del tratamiento de la depresión.

El uso de escalas específicas, sin embargo, no reemplaza el diagnóstico clínico final de depresión en pacientes con EP. Diferentes estudios han intentado delimitar qué ítems de cada una de las escalas discriminan mejor el diagnóstico de trastorno depresivo en la EP. Los ítems que tanto en la HAM-D como en la MADRS obtienen un mayor grado de concordancia con el diag-

nóstico DSM-IV de depresión son los ítems propiamente melancólicos, especialmente anhedonia, tristeza subjetiva y tristeza observada por familiares, ideación suicida y sentimiento de culpa. Estos síntomas tienen que servir de guía para la detección del núcleo melancólico del síndrome depresivo para cada paciente, para concretar qué síntomas de tristeza específicos caracterizan el estado depresivo de cada paciente. De manera global la importancia de una buena anamnesis estructurada se centra en **a)** acabar de delimitar los síntomas depresivos propios de cada paciente, **b)** evaluar si el paciente presenta ansiedad y/o apatía asociada, así como **c)** determinar en qué aspectos concretos de su vida la depresión tiene un mayor impacto funcional. Solo mediante esta información se podrá perfilar cómo se manifiesta la depresión en cada paciente, lo que a su vez puede ayudar a escoger el antidepresivo que mejor se adapte a su situación.

Depresión y apatía en la EP

De todos estos aspectos clínicos más detallados es especialmente relevante valorar el grado de apatía en pacientes con diagnóstico de depresión. La apatía es una complicación neuropsiquiátrica que si bien en muchas ocasiones es un síntoma más del trastorno depresivo, en muchas otras puede manifestarse de manera disociada, ya sea como apatía asociada a deterioro cognitivo o como apatía aislada dentro de un síndrome de disfunción del sistema mesolímbico implicado en la respuesta apetitiva a los estímulos externos y directamente relacionado con la incapacidad del individuo de autoactivarse de manera espontánea^{16,17}.

Incluso en pacientes con trastorno depresivo, el mayor o menor grado de apatía puede orientar qué tipo de antidepresivo puede ser más eficaz, y puede ser a su vez un síntoma indicativo de que la depresión en un paciente con EP se ve modulada también por un mayor grado de deterioro cognitivo¹⁸.

Para distinguir estos dos componentes, la entrevista clínica puede indicar síntomas distintivos. El núcleo melancólico de un trastorno depresivo se caracteriza por un incremento –respecto al funcionamiento basal de cada paciente– de tristeza, tendencia al llanto, desesperanza, aumento en la cantidad y “densidad” de pensamientos, ideas y emociones negativas, pesimismo, sentimientos de culpa, disforia interna, baja autoestima y mayor sensación de incapacidad funcional.

La presencia de apatía se caracteriza, por el contrario, por una disminución –respecto al funcionamiento basal de cada paciente– de iniciativa, autoactivación y motivación, menor interés por participar en actos sociales o desarrollar actividades diarias habituales en esa persona, menor interés por el mundo que le rodea (familiares, noticias, vecinos, etc.), menor participación espontánea, activación dependiente de activación externa e indiferencia emocional, con menor reactividad emocional ante estímulos externos y menor expresión de cariño. Comunes a la clínica melancólica y apática se encuentran el enlentecimiento psicomotor, la anergia y la anhedonia^{16,19}.

Si bien no se conocen con precisión las bases neurobiológicas de cada uno de estos dominios sintomáticos, la clínica de tristeza y melancolía parece más relacionada con la disminución de serotonina en regiones cruciales del procesamiento emocional como son la amígdala y el córtex cingulado anterior subgenual (BA25) y dorsal (BA24b)^{20,21}, mientras que la sintomatología apática estaría más relacionada con una hipoactividad de la amígdala, córtex cingulado anterior y regiones tanto mediales como laterales del córtex prefrontal. Estos circuitos, a su vez, serían más dependientes de la neurotransmisión dopaminérgica y noradrenérgica^{22,23}.

De esta manera, poder determinar con mayor detalle no solo la clínica melancólica sino también la clínica apática de cada paciente puede ser útil para determinar el antidepresivo a utilizar, teniendo en cuenta que aquellos antidepresivos con mecanismos de acción que vayan más allá de la inhibición de la recaptación de serotonina pueden ofrecer ventajas adicionales. De hecho, **el tratamiento**

de la depresión con inhibidores selectivos puros de la recaptación de serotonina (ISRS) en pacientes de edad avanzada o con enfermedades neurodegenerativas, si bien muestra un buen perfil de seguridad y clara eficacia sobre la clínica melancólica, se ha asociado a un incremento de la clínica apática^{24,25}.

Depresión y deterioro cognitivo en la EP

El espectro clínico de la depresión es aún mayor si se consideran no solo sus síntomas afectivos y motivacionales, sino también las alteraciones cognitivas que la acompañan²⁶.

Desde los años 80 es bien conocido que el trastorno depresivo mayor se acompaña de déficits ejecutivos clínicamente relevantes, así como de alteraciones de memoria dependientes del hipocampo y regiones corticales funcionalmente asociadas²⁷.

Gracias a los avances en neuroimagen y a estudios neuropsicológicos dirigidos a delimitar el espectro de alteraciones cognitivas asociadas a la depresión se ha podido determinar que las alteraciones cognitivas forman parte constituyente de la enfermedad, y dependen fundamentalmente de dos redes funcionales²⁸.

La disfunción de la red neuronal por defecto (dependiente del hipocampo, córtex cingulado posterior y córtex orbitofrontal) se ha asociado a los déficits de memoria episódica y autobiográfica, así como a la presencia de ideación recurrente y de rumiación negativa característica del estado depresivo. Por otro lado, la disfunción de la red de control cognitivo, también conocida como *Task Positive Network*, y dependiente del córtex prefrontal dorsolateral, córtex cingulado anterior dorsal y sulcus intraparietal, se ha asociado al característico síndrome disejecutivo y atencional del estado melancólico^{29,30}.

Durante los últimos años, además, se ha podido evidenciar que la falta de remisión de la clínica depresiva, así como el retraso en el tratamiento de la depresión, se acompaña de déficits cognitivos progresivos que pueden llegar a ser irreversibles. Todas estas alteraciones cognitivas no solo se han relacionado con estados de hipofuncionalidad prefrontal, sino que a largo plazo, en pacientes tratados de manera tardía o en aquellos en los que no se consigue una correcta remisión sintomática, los déficits cognitivos amnésicos y disejecutivos residuales se acompañan de manera consistente de una mayor atrofia en el córtex prefrontal, hipocampo (incluyendo córtex entorrinal) y parahipocampo^{31,32}.

Las conexiones directas y recíprocas entre el sistema límbico (amígdala, estriado ventral y córtex cingulado anterior) con el lóbulo temporal medial, así como con el córtex prefrontal dorsolateral y orbitofrontal, parecen jugar un papel fundamental en este proceso de degeneración estructural que acompaña al trastorno depresivo mayor cuando no se consigue una remisión correcta y temprana de la clínica depresiva³³.

El hecho de disponer de fármacos antidepresivos que puedan ejercer una acción añadida sobre regiones hipocámpales y el córtex prefrontal adquiere aún mayor relevancia cuando se conoce que la sintomatología cognitiva constituye el principal síntoma residual en pacientes tratados con antidepresivos en remisión parcial o total de la clínica melancólica³⁴.

En estudios prospectivos con seguimiento a largo plazo de pacientes con buena respuesta afectiva al tratamiento antidepresivo con el uso de ISRS o de inhibidores duales (serotonina y noradrenalina), hasta el 70% de los pacientes muestra síntomas cognitivos residuales de características prefrontales y temporales que correlaciona directamente con una mejoría subóptima en escalas de funcionalidad diaria y calidad de vida³⁵. De hecho, la presencia y gravedad de los síntomas cognitivos residuales se asocian a un mayor riesgo de recaída, independientemente de la gravedad inicial de los síntomas depresivos^{36,37}.

Así, el tratamiento integrado de la depresión debe tener en cuenta no solo las mejorías en escalas específicas de depresión, sino que debe incluir síntomas añadidos como la cognición o los trastornos del sueño por el alto impacto funcional y pronóstico que representan.

Receptores serotoninérgicos: efecto cortical de la serotonina y sus proyecciones

El paradigma monoaminérgico de la depresión es sin duda incontestable por su eficacia terapéutica. El advenimiento de fármacos inhibidores de la recaptación de serotonina, noradrenalina y dopamina ha sido crucial en la historia del tratamiento de la depresión primaria y de la depresión asociada a enfermedades neurológicas. Independientemente del origen inicial de los síntomas depresivos, poder modular la neurotransmisión serotoninérgica ha demostrado de manera consistente mejorar la clínica depresiva y, en muchas ocasiones, revertir incluso el proceso melancólico.

Como se ha indicado anteriormente, sin embargo, hasta el 50% de los pacientes con trastorno depresivo mayor no responde al tratamiento de primera línea y casi el 30% no logra la remisión tras 4 pautas de tratamiento. Y como se ha visto, incluso pacientes con mejoría clínicamente relevante de la sintomatología afectiva no consiguen una remisión de otros dominios sintomáticos asociados (apatía, cognición, sueño)^{38,39}.

Eso se debe en parte a que un abordaje terapéutico en el que solo se consiga un aumento en la disponibilidad cerebral de serotonina o noradrenalina no consigue actuar de manera lo suficientemente específica a nivel de determinadas regiones corticales. El conocimiento de la función de los diferentes receptores serotoninérgicos ha servido para diseñar fármacos que, más allá de inhibir la actividad del transportador de la serotonina

(SERT), son capaces de activar o inhibir determinados receptores serotoninérgicos que ejercen su acción en diferentes áreas cerebrales.

Hasta el momento actual, se han descrito 14 receptores serotoninérgicos con una expresión difusa en diversos tejidos, sistema nervioso periférico y sistema nervioso central⁴⁰.

De todos los receptores serotoninérgicos, el más estudiado y del que se conoce más su función y su localización cerebral es el receptor 5-HT_{1A}. Su funcionalidad depende de si actúa a nivel pre- o postsináptico. Los primeros datos acerca de su función se centraron en su efecto presináptico regulador de la liberación de serotonina. Al analizar por qué los ISRS tardaban unas 4 semanas en empezar a ejercer su efecto antidepresivo se pudo observar que el aumento brusco de serotonina a nivel de la hendidura sináptica –producido por la inhibición de SERT– se veía contrarrestado por la activación presináptica de los autorreceptores 5-HT_{1A} a nivel de los núcleos del rafe, que inhibían la liberación presináptica del neurotransmisor⁴¹. Al cabo de unas semanas, y tras la regulación a la baja de los autorreceptores presinápticos, los ISRS consiguen un balance neto favorable entre inhibición de SERT y liberación presináptica de serotonina, lo que correlaciona de manera directa con el inicio de su efecto antidepresivo⁴¹. Por ese mismo motivo, el uso combinado de ISRS con pindolol –un agonista parcial con efecto inhibitor de los autorreceptores 5-HT_{1A}– acelera el beneficio sintomático de los ISRS⁴². El efecto postsináptico de los receptores 5-HT_{1A} es completamente diferente. Ubicados en el hipocampo, córtex entorrinal (CA1, CA2, *gyrus* dentado), córtex cingulado anterior y amígdala, su activación se asocia a mejorías en funciones mnésicas, aprendizaje y motivación⁴³. Así, el uso combinado de un fármaco con capacidad de inhibir SERT y a la vez actuar como agonista de receptores 5-HT_{1A} puede mejorar la disponibilidad cerebral de serotonina y tener un efecto beneficioso sobre funciones cognitivas dependientes del hipocampo y regiones corticolímbicas.

Los receptores 5-HT_{1B} poseen funciones similares a los 1A, y se expresan también en regiones parecidas. Los

autorreceptores ubicados en los núcleos del rafe inhiben la liberación de serotonina, y los receptores postsinápticos localizados en el estriado ventral y la amígdala se han asociado al control de la agresividad impulsiva⁴⁴.

Los fármacos con capacidad antagonista 5-HT_{2A}, al aumentar la funcionalidad de los receptores postsinápticos 5HT_{1A}, potencian el efecto de los ISRS, si bien su efecto más conocido es el efecto antipsicótico. El ácido lisérgico, molécula descubierta por el padre de la psicofarmacología, Albert Hoffman, ejerce su acción alucinatoria a través del agonismo directo de los receptores 5-HT_{2A}⁴⁵, y actualmente ya se dispone de un fármaco antagonista y selectivo para 5-HT_{2A}, pimavanserina, que ha demostrado ser eficaz para el control de las alucinaciones y los delirios en la enfermedad de Parkinson⁴⁶.

En cuanto a los receptores 5-HT₃ solo se conoce con cierta confianza el efecto de los antagonistas de estos receptores. Al encontrarse ricamente expresados en el área postrema del tronco encefálico, su inhibición específica (ondansetrón, granisetron) consigue un claro efecto antinauseoso y antiemético⁴⁷. El efecto antagonista 5-HT₃, a su vez, se ha visto que aumenta la funcionalidad de los receptores postsinápticos 5-HT_{1A} y aumenta la liberación cortical de acetilcolina y norepinefrina, por lo que este efecto contribuye a mejorías de cognición y ansiedad en modelos animales⁴⁷.

De manera interesante, la inhibición de los receptores 5-HT₆ estimula de forma potente la liberación cortical de acetilcolina. Si bien hay varios ensayos en marcha con fármacos que inhiben este receptor, aún no se disponen de resultados positivos en ensayos clínicos con pacientes con deterioro cognitivo.

Finalmente, los receptores 5-HT₇ están ampliamente distribuidos a nivel del hipotálamo, tálamo e hipocampo. El antagonismo sobre los receptores 5-HT₇, a través de mecanismos de modulación glutamatérgica, se ha asociado a la potenciación del efecto antidepresivo de otros fármacos, a nivel del estriado ventral modula procesos motivacionales y de liberación de dopamina en

el núcleo accumbens, y a nivel hipotalámico regula los ciclos de sueño-vigilia⁴⁸.

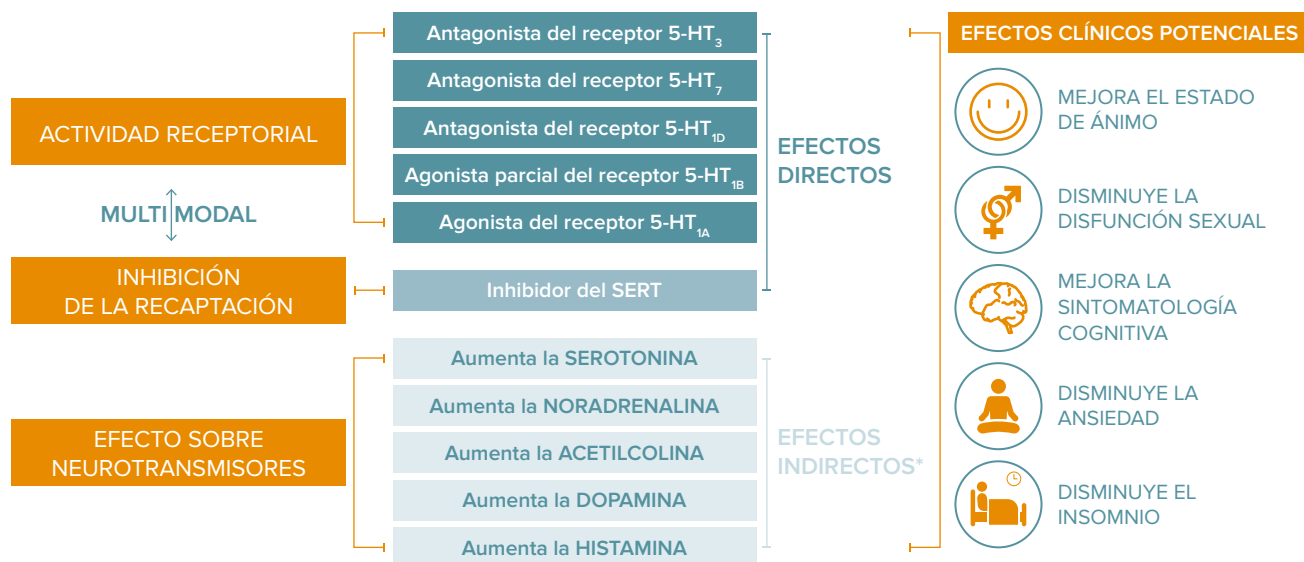
Eficacia antidepresiva y cognitiva de vortioxetina y su potencial aplicación en la enfermedad de Parkinson

Vortioxetina aparece como un nuevo antidepresivo con un mecanismo de acción multimodal innovador que se une a diferentes receptores serotoninérgicos con un perfil específico que le permite cubrir un mayor espectro de síntomas asociados a la depresión con un buen perfil de tolerabilidad. Aparte de ser un potente inhibidor de SERT, vortioxetina se caracteriza por ser agonista de los receptores 5-HT_{1A}, agonista parcial (y por tanto inhibidor) 5-HT_{1B} y antagonista 5-HT₃, 5-HT_{1D} y 5-HT₇ (**Figura 1**)^{40,49,50}.

A través de su efecto agonista 5-HT_{1A} presenta mejorías cognitivas añadidas a su efecto antidepresivo, por su efecto 5-HT_{1B} acelera el efecto ISRS, a través del antagonismo 5-HT₃ mejora la tolerabilidad gástrica y mejora la cognición y la ansiedad, y su antagonismo 5-HT₇, a través del aumento de liberación de dopamina en el estriado ventral, podría explicar por qué el uso de vortioxetina se asocia a una incidencia significativamente inferior de disminución de la libido sexual⁵¹⁻⁵⁵.

Los primeros pasos de vortioxetina se basaron en demostrar su eficacia antidepresiva a corto plazo. En un estudio doble ciego controlado con placebo de 6 semanas de duración en adultos con trastorno depresivo mayor y una puntuación ≥ 30 en la escala MADRS en la visita basal se pudo observar que vortioxetina a las dosis de 5 y 10 mg/día mejoraba de manera significativa y en más de 20 puntos la puntuación de la escala MADRS respecto a placebo, y que su eficacia antidepresiva era la misma que la de venlafaxina a dosis de 225 mg/día⁵⁶.

Vortioxetina actúa mediante dos mecanismos de acción



*En regiones específicas del cerebro.
5-HT: Serotonina; SERT: Transportador de serotonina.

Saltiel PF, et al. Neuropsychiatric Disease & Treatment. 2015;11:875-88; Ficha Técnica de vortioxetina; Sánchez C, et al. Pharmacol Ther. 2015;145:43-57.

FIGURA 1

En los estudios de extensión a 52 semanas las mejorías observadas a la semana 16 se mantuvieron invariables hasta el año de seguimiento, con una tasa de retención en el brazo activo superior al 80%⁵⁷.

Por su perfil procognitivo, vortioxetina fue evaluada en pacientes >65 años con trastorno depresivo mayor con una puntuación >26 puntos en la escala MADRS. En el estudio doble ciego controlado con placebo de 8 semanas de duración vortioxetina 5 mg/día se mostró igual de eficaz que duloxetina 60 mg/día, y ambos fármacos fueron significativamente más eficaces que placebo. En cuanto a los efectos secundarios el porcentaje de abandono durante el estudio fue similar en el grupo vortioxetina (13%) respecto a duloxetina (15%), mientras que la frecuencia de efectos secundarios fue mayor en el grupo duloxetina (78%) respecto a vortioxetina (62% vs. 61% en grupo placebo). En este estudio de corta duración ya se pudo observar que únicamente el grupo vortioxetina mostró mejorías significativas en el test de velocidad de procesamiento mental

DSST (*Digit symbol substitution test*). La mejoría observada en el test DSST se pudo atribuir de manera directa a vortioxetina (y no de manera indirecta por la mejoría de la clínica depresiva) en el 83% de los pacientes del grupo vortioxetina (*path analysis*), mientras que únicamente el 26% de los pacientes en tratamiento con duloxetina mostraron una mejoría en DSST. Las mejorías en el test de memoria verbal RAVLT se observaron de manera similar tanto en el grupo vortioxetina como duloxetina, y en ambos grupos las mejorías fueron estadísticamente significativas respecto al grupo placebo⁵⁸.

En cuanto a la eficacia de vortioxetina, el estudio REVIVE quiso evaluar la capacidad antidepresiva de vortioxetina 10-20 mg en comparación con agomelatina 25-50 mg, en una muestra de 501 pacientes que no habían respondido adecuadamente a un tratamiento con ISRS o inhibidores duales IRSN (ISRS: citalopram, escitalopram, paroxetina, sertralina; IRSN: duloxetina, venlafaxina). Durante las 12 semanas del estudio vortioxetina mostró

tasas de respuesta y remisión antidepressiva significativamente superiores a agomelatina. Definiendo respuesta como mejoría en la puntuación total de la MADRS desde la visita basal $\geq 50\%$, y remisión como disminución en la puntuación total de la MADRS ≤ 10 , un 69,8% de los pacientes con trastorno depresivo mayor y tratamiento con vortioxetina presentó una buena respuesta antidepressiva, y hasta el 55,2% alcanzó la remisión (Figura 2)⁵⁹.

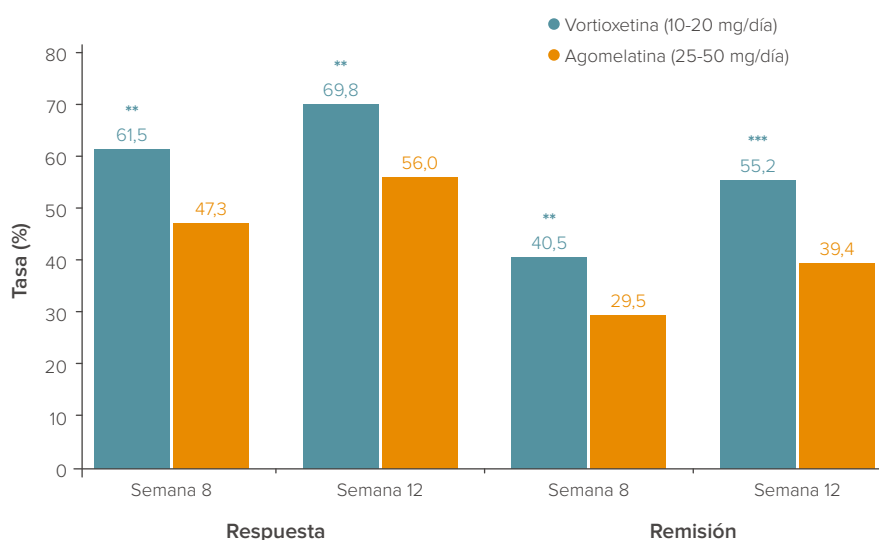
La eficacia de vortioxetina queda bien definida en el reciente metaanálisis realizado en el año 2016, en el que se puede observar cómo las mejorías significativas en todas las escalas antidepressivas son comunes a todos los estudios. En la figura 3, por ejemplo, se muestran específicamente las mejorías significativas en la escala MADRS⁶⁰. En función de estos buenos resultados, y al poco tiempo de haberse comercializado en Europa y EE.UU., *un reciente estudio publicado en Lancet que analizó la eficacia y aceptabilidad de 21 antidepressivos para el tratamiento agudo del trastorno depresivo mayor seleccionó a vortioxetina, junto a otros antidepressivos como paroxetina, amitriptilina o escitalopram, dentro de las moléculas con mayor eficacia y mejor aceptabilidad*⁶¹.

En este y otro metaanálisis, sin embargo, no se valoran las eficacias adicionales que, como ya se ha explicado, contribuyen a la mejoría global del trastorno depresivo y a la funcionalidad del paciente en el día a día. Dentro de estas mejorías añadidas, varios estudios han querido profundizar en las mejorías cognitivas que desde los primeros estudios pivotaes ya se pudieron detectar en comparación con duloxetina y placebo.

Las dosis de vortioxetina de 10 y 20 mg/día han mostrado de manera repetida mejorías cognitivas al compararse contra placebo y duloxetina 60 mg/día. En el análisis de 602 pacientes con trastorno depresivo mayor tratados con vortioxetina durante 8 semanas se observaron mejorías significativas directamente relacionadas con el fármaco en todos los test neuropsicológicos incluidos en el estudio: velocidad de procesamiento mental (DSST), función ejecutiva (TMT-A/B, test de Stroop, Simple Reaction Time), memoria verbal (RAVLT)⁵²⁻⁵⁵.

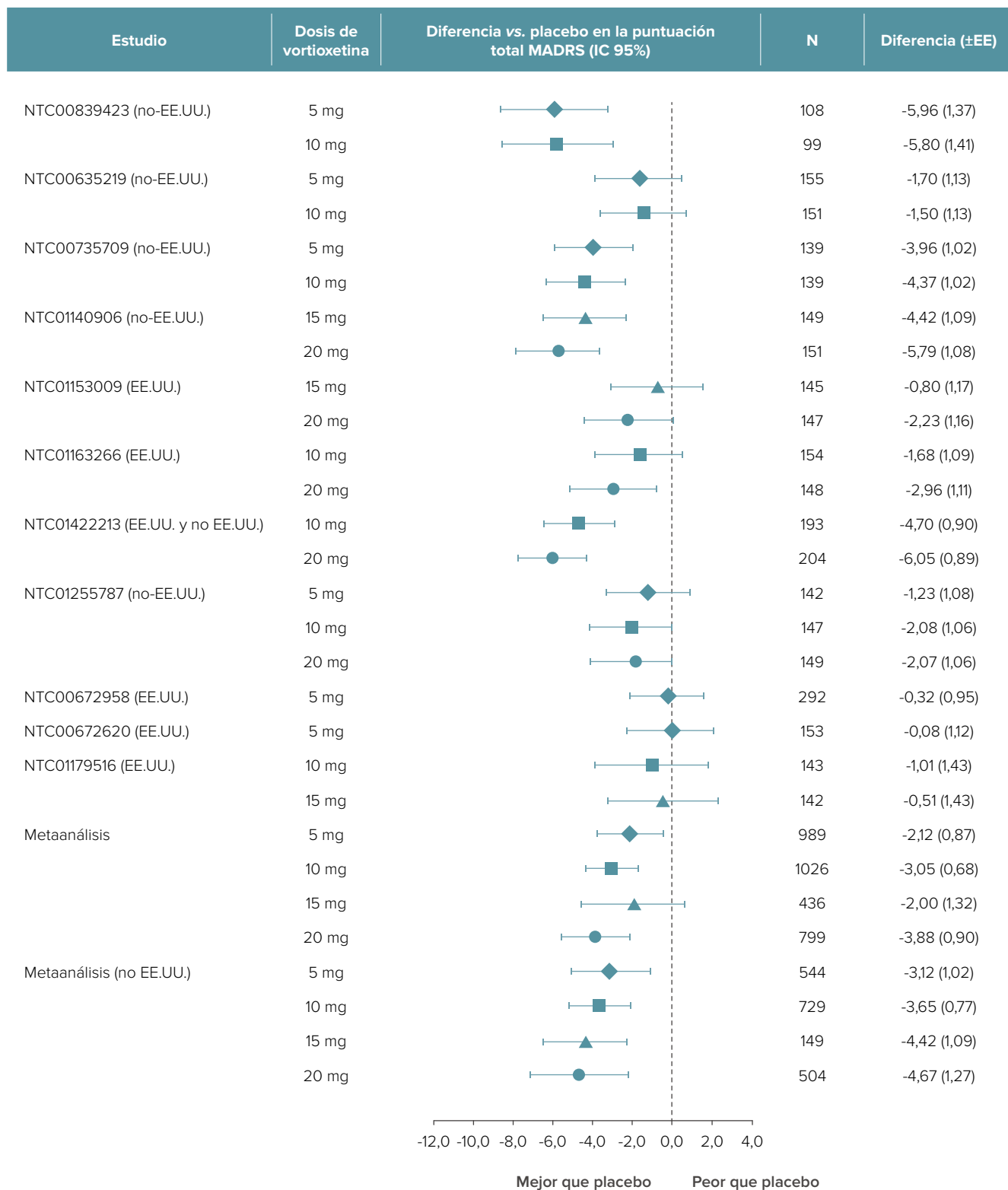
Finalmente, mediante *Network Meta-Analysis* de 12 ensayos clínicos a doble-ciego controlados con placebo en los que se utilizó el test DSST dentro de su batería

Tasas de remisión y respuesta medidas a través de la escala MADRS (Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale)



p<0,01; *p<0,001 versus agomelatina.

Montgomery SA, et al. *Hum Psychopharmacol*. 2014 Sep;29(5):470-82.



neuropsicológica, se pudo observar que vortioxetina es el antidepresivo con mejorías más marcadas en este test. En concreto, **las mejorías observadas con vortioxetina en las puntuaciones en el test DSST fueron significativamente superiores a las observadas con citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina, sertralina, fluvoxamina, duloxetina, venlafaxina, desvenlafaxina.** De hecho, solo vortioxetina, duloxetina y sertralina mostraron mejorías en la puntuación del DSST versus placebo⁵⁵.

En cuanto al perfil de tolerabilidad, es de remarcar la buena tolerabilidad de vortioxetina a nivel de la función sexual. Analizando los datos agrupados de siete estudios a corto plazo con vortioxetina (seis ensayos para TDM y uno para trastorno de ansiedad generalizada) vortioxetina no solo no empeoró sino que mejoró respecto a placebo la puntuación de la escala ASEX (*Arizona Sexual Experience Scale*). El porcentaje de disfunción sexual como efecto adverso se ha encontrado en el 1,6-2,6% para dosis de vortioxetina 5-20 mg/día, una cifra levemente superior a la observada con placebo en los estudios comparativos (1%)²⁴. Y según las puntuaciones en el cuestionario de función sexual CSFQ-14, vortioxetina produjo mejorías significativamente superiores a las observadas con escitalopram ($p=0,01$), observándose mejorías en la subpuntuaciones para placer, frecuencia e intensidad del deseo, función eréctil/excitación y orgasmo. En cuanto a las fases de la experiencia sexual vortioxetina mantuvo de manera predominante la capacidad de deseo sexual, mejorando también el grado de excitación y la sensación de orgasmo durante las relaciones sexuales⁶².

A día de hoy no existe un consenso sobre qué antidepresivo utilizar en la EP. Múltiples estudios abiertos, cruzados o doble ciego comparados con placebo han intentado comprobar cuáles son los mejores fármacos para el tratamiento de la depresión en la EP. Con base en la evidencia aportada por ensayos a doble ciego, aleatorizados y comparados con placebo, así como en

revisiones y metaanálisis recientes⁶³, los fármacos antidepresivos con mayor respaldo de la literatura son citalopram 10-20 mg/día, paroxetina 10-20 mg/día, venlafaxina 75-150 mg/día, nortriptilina 50 mg/día y desipramina 50-75 mg/día. En la práctica clínica habitual, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (sertralina 50-100 mg/día, escitalopram 10-15 mg/día) y los inhibidores duales de la recaptación de serotonina y noradrenalina (duloxetina 60 mg/día) son los fármacos antidepresivos más utilizados. Su uso generalizado se basa en una menor tasa de efectos adversos y en la eficacia contrastada de estas familias de fármacos en estudios naturalísticos sobre muestras amplias de pacientes seguidas durante periodos prolongados de tiempo⁶⁴. Finalmente, un ensayo doble ciego y controlado con placebo también demostró la eficacia de pramipexol 2,1 mg/día para el tratamiento de la depresión en la EP⁶⁵.

En relación con la EP no existen estudios que hayan evaluado el efecto antidepresivo de vortioxetina. **En función del perfil de eficacia y tolerabilidad revisado en este documento, y como conclusión personal de la práctica clínica, vortioxetina aparece como una opción muy favorable en la EP por su potente eficacia antidepresiva y por su acción añadida sobre múltiples receptores serotoninérgicos.** Más allá de las ventajas que vortioxetina podría aportar a nivel de seguridad, tolerabilidad y mejoría de la función cognitiva, aspectos muy relevantes en la EP, como son la apatía y los trastornos del sueño, podrían mejorar de manera añadida por la acción del fármaco en el hipotálamo, córtex cingulado anterior y córtex prefrontal a través de su afinidad sobre los receptores 5-HT_{1A}, 5-HT₃ y 5-HT₇. En mi opinión, y según las regiones afectadas en otras enfermedades neurodegenerativas, la acción sobre estos mismos receptores también aparece como de especial interés para analizar el efecto de vortioxetina en otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Huntington y la demencia frontotemporal.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weintraub D, Burn DJ. Parkinson's disease: the quintessential neuropsychiatric disorder. *Mov Disord.* 2011;26:1022-31. **2.** Schrag A, Jahanshahi M, Quinn N. What contributes to quality of life in patients with Parkinson Disease? *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000;69:308-312. **3.** Kulisevsky J, Pagonabarraga J, Pascual-Sedano B, García-Sánchez C, Gironell A. Prevalence and correlates of neuropsychiatric symptoms in Parkinson's disease without dementia. *Mov Disord.* 2008;23:1889-1896. **4.** Reijnders JSAM, Eht U, Weber WEJ, Aarsland D, Leentjens AFG. A systematic review of prevalence studies of depression in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2008. p. 183-189. **5.** Slaughter JR, Slaughter KA, Nichols D, Holmes SE, Martens MP. Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. 2001;13:187-196. **6.** Dissanayaka NNW, Sellbach A, Silburn PA, O'Sullivan JD, Marsh R, Mellick GD. Factors associated with depression in Parkinson's disease. *J Affect Disord.* 2011;132:82-88. **7.** Parkinson TG, Survey D, Committee S. Factors impacting on quality of life in Parkinson's disease: results from an international survey. *Mov Disord.* 2002;17:60-67. **8.** Shulman LM, Taback RL, Rabinstein AA, Weiner WJ. Non-recognition of depression and other non-motor symptoms in Parkinson's disease. 2002;8:193-197. **9.** Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, Stern MB. Recognition and Treatment of Depression in Parkinson's Disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2003;16:178-183. **10.** Leentjens AFG, Marinus J, Van Hilten JJ, Lousberg R, Verhey FRJ. The contribution of somatic symptoms to the diagnosis of depressive disorder in Parkinson's disease: a discriminant analytic approach. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2003;15:74-77. **11.** Hoogendijk WJG, Sommer IEC, Tissingh G, Deeg DJH, Wolters EC. Depression in Parkinson's disease: The impact of symptom overlap on prevalence. *Psychosomatics.* 1998;39:416-421. **12.** Marsh L, McDonald WM, Cummings J, Ravina B. Provisional Diagnostic Criteria for Depression in Parkinson's Disease: Report of an NINDS / NIMH Work Group. 2006;21:148-158. **13.** Schrag A, Leentjens AF. Scales to detect depression in Parkinson disease. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:359-360. **14.** Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, Goldstein SR. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease Which scale to use? *Neurology.* 2012 Mar 27;78(13):998-1006. **15.** Williams JR, Hirsch ES, Anderson K, Bush AL, Goldstein SR. A comparison of nine scales to detect depression in Parkinson disease Which scale to use? 2012;22:1077-1092. **16.** Pagonabarraga J, Kulisevsky J, Strafella AP, Krack P. Apathy in Parkinson's disease: Clinical features, neural substrates, diagnosis, and treatment. *Lancet Neurol.* 2015;14:518-531. **17.** Martínez-Horta S, Riba J, de Bobadilla RF, et al. Apathy in Parkinson's Disease: Neurophysiological Evidence of Impaired Incentive Processing. *J Neurosci.* 2014;34:5918-5926. **18.** Yuen GS, Gunning FM, Woods E, Klimstra S, Hoptman MJ, Alexopoulos GS. Neuroanatomical correlates of apathy in late-life depression and antidepressant treatment response. *J Affect Disord.* 2014;166:179-186. **19.** Zahodne LB, Marsiske M, Okun MS, Bowers D. Components of depression in Parkinson disease. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2012;25:131-137. **20.** Mayberg HS, Liotti M, Brannan SK, et al. Reciprocal limbic-cortical function and negative mood: Converging PET findings in depression and normal sadness. *Am J Psychiatry.* 1999;156:675-682. **21.** Mayberg HS, Brannan SK, Tekell JL, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response. *Biol Psychiatry.* 2000;48:830-843. **22.** Liao C, Feng Z, Zhou D, et al. Dysfunction of fronto-limbic brain circuitry in depression. *Neuroscience.* 2012;201:231-238. **23.** Onoda K, Yamaguchi S. Neuropsychologia Dissociative contributions of the anterior cingulate cortex to apathy and depression: Topological evidence from resting-state functional MRI. *Neuropsychologia.* 2015;77:10-18. **24.** Jacobsen PL, Mahabeshwarkar AR, Palo WA, Chen Y, Dragheim M, Clayton AH. Treatment-emergent sexual dysfunction in randomized trials of vortioxetine for major depressive disorder or generalized anxiety disorder: A pooled analysis. *CNS Spectr.* 2016;21:367-378. **25.** Wongpakaran N, van Reekum R, Wongpakaran T, Clarke D. Selective serotonin reuptake inhibitor use associates with apathy among depressed elderly: A case-control study. *Ann Gen Psychiatry.* 2007;6:1-6. **26.** Ferrari F, Villa RF. The Neurobiology of Depression: An Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. *Mol Neurobiol.* 2017;54:4847-4865. **27.** Goodwin GM. Neuropsychological and neuroimaging evidence for the involvement of the frontal lobes in depression. *J Psychopharmacol.* 1997;11:115-122. **28.** Rayner G, Jackson G, Wilson S. Cognition-related brain networks underpin the symptoms of unipolar depression: Evidence from a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2016;61:53-65. **29.** Bremner JD, Vythilingam M, Vermetten E, Vaccarino V, Charney DS. Deficits in Hippocampal and Anterior Cingulate Functioning during Verbal Declarative Memory Encoding in Midlife Major Depression. *Am J Psychiatry.* 2004;161:637-645. **30.** Beck A. The evolution of the cognitive model of depression and its neurobiological correlates. *Am J Psychiatry.* 2008;165:969-977. **31.** Bell-McGinty S, Butters MA, Meltzer CC, Greer PJ, Reynolds CF, Becker JT. Brain morphometric abnormalities in geriatric depression: Long-term neurobiological effects of illness duration. *Am J Psychiatry.* 2002;159:1424-1427. **32.** Frodl TS, Koutsouleris N, Bottlender R, et al. Depression-Related Variation in Brain Morphology Over 3 Years. *Arch Gen Psychiatry.* 2013;65:1156-1165. **33.** Phelps EA. Human emotion and memory: Interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol.* 2004;14:198-202. **34.** Conradi HJ, Ormel J, De Jonge P. Presence of individual (residual) symptoms during depressive episodes and periods of remission: A 3-year prospective study. *Psychol Med.* 2011;41:1165-1174. **35.** Nierenberg AA, Keefe BR, Leslie VC, et al. Residual symptoms in depressed patients who respond acutely to fluoxetine. *J Clin Psychiatry.* 1999;60:221-225. **36.** Withall A, Harris LM, Cumming SR. The relationship between cognitive function and clinical and functional outcomes in major depressive disorder. *Psychol Med.* 2009;39:393-402. **37.** Papakostas GI. Cognitive symptoms in patients with major depressive disorder and their implications for clinical practice. *J Clin Psychiatry.* Epub 2014.8-14. **38.** Gaynes BN, Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, Spencer D, Fava M. The STAR*D study: Treating depression in the real world. *Cleve Clin J Med.* 2008; 57-66. **39.** Rush AJ, Trivedi MH, Wisniewski SR, et al. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: A STAR*D report. *Am J Psychiatry.* 2006;163:1905-1917. **40.** Saltiel PF, Silvershein DI. Major depressive disorder: mechanism-based prescribing for personalized medicine. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Mar 31;11:875-88. **41.** Blier P, de Montigny C. Current advances and trends in the treatment of depression. *Trends Pharmacol Sci.* 1994;15:220-226. **42.** Perez V, Soler J, Puigdemont D, Alvarez E, Artigas F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of pindolol augmentation in depressive patients resistant to serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:125-130. **43.** Depoortère R, Auclair AL, Bardin L, Colpaert FC, Vacher B, Newman-Tancredi A. F15599, a preferential post-synaptic 5-HT1A receptor agonist: Activity in models of cognition in comparison with reference 5-HT1A receptor agonists. *Eur Neuropharmacol.* 2010;20:641-654. **44.** Hannon J, Hoyer D. Molecular biology of 5-HT receptors. *Behav Brain Res.* 2008;195:198-213. **45.** De Gregorio D, Comai S, Posa L, Gobbi G. D-Lysergic Acid Diethylamide (LSD) as a model of psychosis: Mechanism of action and pharmacology. *Int J Mol Sci.* 2016;17:1-20. **46.** Cummings J, Isaacson S, Mills R, et al. Pimavanserin for patients with Parkinson's disease psychosis: A randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:533-540. **47.** MacHu TK. Therapeutics of 5-HT3 receptor antagonists: Current uses and future directions. *Pharmacol Ther.* 2011;130:338-347. **48.** Blattner KM, Canney DJ, Pippin DA, Blass BE. Pharmacology and Therapeutic Potential of the 5-HT7 receptor. *Epub 2018.* **49.** Sanchez C, Asin KE, Artigas F. Vortioxetine, a novel antidepressant with multimodal activity: Review of preclinical and clinical data. *Pharmacol Ther.* 2015;145:43-57. **50.** Ficha técnica de vortioxetina. **51.** Alvarez E, Perez V, Artigas F. Pharmacology and clinical potential of vortioxetine in the treatment of major depressive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014;10:1297-1307. **52.** 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;17:1557-1567. **53.** McIntyre RS, Harrison J, Loft H, Jacobson W, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: A meta-analysis of three randomized controlled trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19:1-9. **54.** Harrison JE, Lophaven S, Olsen CK. Which cognitive domains are improved by treatment with vortioxetine? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016;19:1-6. **55.** Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the Digit Symbol substitution test (DSS) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2017;21:97-107. **56.** 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. **57.** 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;28:1717-1724. **58.** 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;27:215-223. **59.** Montgomery SA, Nielsen RZ, Poulsen LH, Häggström 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 agomelat. *Hum Psychopharmacol.* 2014 Sep;29(5):470-82. **60.** Thase ME, Mahabeshwarkar 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 Neuropharmacol.* 2016;26:979-993. **61.** Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, 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;391:1357-1366. **62.** Jacobsen PL, Mahabeshwarkar 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;12:2036-2048. **63.** Weintraub D, Morales KH, Moberg PJ, et al. Antidepressant studies in Parkinson's disease: A review and meta-analysis. *Mov Disord.* 2005;20:1161-1169. **64.** Leentjens AFG, Vreeling FW, Luijckx G-J, Verhey FRJ. SSRIs in the treatment of depression in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2003;18:552-554. **65.** Barone P, Poewe W, Albrecht S, et al. Pramipexole for the treatment of depressive symptoms in patients with Parkinson's disease: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2010;9:573-580.



▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA** Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 5 mg de vortioxetina. Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 10 mg de vortioxetina. Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película. Cada comprimido recubierto con película contiene vortioxetina hidrobromuro equivalente a 20 mg de vortioxetina. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA** Comprimido recubierto con película. Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, de color rosa y forma almendrada (5 x 8,4 mm), grabado con "TL" en una cara y con "5" en la otra. Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, de color amarillo y forma almendrada (5 x 8,4 mm), grabado con "TL" en una cara y con "10" en la otra. Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película. Comprimido recubierto con película, de color rojo y forma almendrada (5 x 8,4 mm), grabado con "TL" en una cara y con "20" en la otra. **4. DATOS CLÍNICOS 4.1 Indicaciones terapéuticas** Brintellix está indicado para el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos. **4.2 Posología y forma de administración Posología** La dosis inicial y recomendada de Brintellix es de 10 mg de vortioxetina una vez al día en adultos menores de 65 años. Según la respuesta individual del paciente, la dosis se puede incrementar hasta un máximo de 20 mg de vortioxetina una vez al día o reducir hasta un mínimo de 5 mg de vortioxetina una vez al día. Después de la resolución de los síntomas depresivos, se recomienda continuar el tratamiento durante al menos 6 meses para consolidar la respuesta antidepressiva. **Interrupción del tratamiento** Los pacientes tratados con Brintellix pueden interrumpir el medicamento de forma repentina sin necesidad de reducir gradualmente la dosis (ver sección 5.1). **Poblaciones especiales Pacientes de edad avanzada** La dosis eficaz más baja de 5 mg de vortioxetina una vez al día debería siempre usarse como dosis de inicio en pacientes de ≥ 65 años de edad. Se recomienda precaución cuando se trata pacientes de ≥ 65 años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día, para las cuales los datos son limitados (ver sección 4.4). **Inhibidores del citocromo P450** Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una dosis más baja de vortioxetina si se añade un inhibidor potente de la CYP2D6 (por ejemplo, bupropión, quinidina, fluoxetina, paroxetina) al tratamiento con Brintellix (ver sección 4.5). **Inductores del citocromo P450** Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar un ajuste de la dosis de vortioxetina si se añade un inductor del citocromo P450 de amplio espectro (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina, fenitoína) al tratamiento con Brintellix (ver sección 4.5). **Población pediátrica** No se ha establecido la seguridad y eficacia de Brintellix en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos (ver sección 4.4). **Forma de administración** Brintellix se administra por vía oral. Los comprimidos recubiertos con película se pueden tomar con o sin alimentos. **4.3 Contraindicaciones** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. Uso concomitante con inhibidores no selectivos de la monoaminoxidasa (MAOs) o inhibidores selectivos de la MAO-A (ver sección 4.5). **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo** **Uso en población pediátrica** No se recomienda Brintellix para el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años puesto que no se ha establecido la seguridad y eficacia de vortioxetina en este grupo de edad (ver sección 4.2). En estudios clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con otros antidepressivos se observaron comportamientos suicidas (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento oposicionista y reacción de ira) con mayor frecuencia que en los individuos tratados con placebo. **Suicidio/pensamientos suicidas o empeoramiento clínico** La depresión se asocia a un incremento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como puede que la mejoría no ocurra durante las primeras semanas o más de tratamiento, los pacientes deben ser estrechamente monitorizados hasta que tenga lugar dicha mejoría. Según la experiencia clínica general, el riesgo de suicidio puede aumentar durante las primeras fases de la recuperación. Se sabe que los pacientes con antecedentes de acontecimientos relacionados con el suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de ideación suicida antes de iniciar el tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, por lo que se deben vigilar atentamente durante el tratamiento. Un metaanálisis de estudios clínicos con antidepressivos controlados con placebo en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos demostró un aumento del riesgo de comportamiento suicida con antidepressivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años. El tratamiento se debe acompañar de una supervisión estrecha de los pacientes, y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al principio del tratamiento y después de un cambio de dosis. Los pacientes (y sus cuidadores) deben ser alertados de la necesidad de monitorizar la aparición de cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamiento suicida o cambios inusuales de la conducta, y consultar inmediatamente a un médico si aparecen estos síntomas. **Convulsiones** Las convulsiones son un riesgo potencial de los medicamentos antidepressivos. Por lo tanto, Brintellix se debe introducir con precaución en pacientes con antecedentes de convulsiones o con epilepsia inestable (ver sección 4.5). El tratamiento se debe interrumpir en cualquier paciente que experimente convulsiones o un incremento en su frecuencia. **Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM)** La administración de Brintellix puede dar lugar al Síndrome Serotoninérgico (SS) o al Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM), situaciones que podrían ser potencialmente mortales. El riesgo de Síndrome Serotoninérgico (SS) o Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) aumenta con el uso concomitante de principios activos serotoninérgicos (incluyendo los triptanos), medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los IMAO), antipsicóticos y otros antagonistas dopaminérgicos. Los pacientes se deben someter a monitorización para detectar la aparición de cualquier signo o síntoma de Síndrome Serotoninérgico o Síndrome Neuroléptico Maligno (ver secciones 4.3 y 4.5). Los síntomas del Síndrome Serotoninérgico incluyen: cambios en el nivel de conciencia (por ejemplo, agitación, alucinaciones, estados de coma), inestabilidad autónoma (por ejemplo, taquicardia, presión arterial lábil, hipertermia), alteraciones neuromusculares (por ejemplo, hiperreflexia, descoordinación) y/o síntomas gastrointestinales (por ejemplo, náuseas, vómitos o diarrea). Si esto sucede, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con Brintellix e iniciar tratamiento sintomático. **Manía/hipomanía** Brintellix se debe usar con precaución en pacientes con antecedentes de manía/hipomanía y se debe interrumpir su administración en cualquier paciente que entre en fase maniaca. **Hemorragia** Se han notificado de forma rara alteraciones hemorrágicas, como equimosis, púrpura u otros acontecimientos hemorrágicos, como sangrado gastrointestinal o ginecológico con el uso de antidepressivos con efecto serotoninérgico (ISRS, IRSN). Se recomienda precaución en pacientes tratados con anticoagulantes y/o medicamentos que se sabe que afectan a la función plaquetaria (por ejemplo, antipsicóticos atípicos y fenotiazinas, la mayoría de los antidepressivos tricíclicos, antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y ácido acetilsalicílico (AAS)) (ver sección 4.5), así como en pacientes con tendencia o trastornos hemorrágicos. **Hiponatremia** Con el uso de antidepressivos con efecto serotoninérgico (ISRS, IRSN), se ha notificado de forma rara hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética (SIADH). Se debe tener precaución en pacientes de riesgo, como pacientes de edad avanzada, pacientes con cirrosis hepática o pacientes tratados de manera simultánea con medicamentos que se sabe causan hiponatremia. En pacientes con hiponatremia sintomática se debe considerar la interrupción del tratamiento con Brintellix e instaurar una intervención médica adecuada. **Pacientes de edad avanzada** Los datos sobre el uso de Brintellix en pacientes de edad avanzada con episodios de depresión mayores son limitados. Por lo tanto se debe tener precaución cuando se traten pacientes de ≥ 65 años de edad con dosis superiores a 10 mg de vortioxetina una vez al día (ver secciones 4.8 y 5.2). **Insuficiencia renal** Se disponen de datos limitados para pacientes con insuficiencia renal grave. Se debe tener precaución (ver sección 5.2). **Insuficiencia hepática** Vortioxetina no ha sido estudiada en pacientes con insuficiencia hepática grave, y se debe tener precaución cuando se traten estos pacientes (ver sección 5.2). **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción** La vortioxetina se metaboliza ampliamente en el hígado, principalmente por oxidación catalizada por las CYP2D6 y en menor grado CYP3A4/5 y CYP2C9 (ver sección 5.2). **Potencial de otros medicamentos para afectar a la vortioxetina IMAO irreversibles y no selectivos** Debido al riesgo de Síndrome Serotoninérgico, vortioxetina está contraindicada en combinación con IMAO irreversibles y no selectivos. No se debe iniciar la administración de vortioxetina hasta por lo menos 14 días después de la interrupción del tratamiento con un IMAO irreversible y no selectivo. La administración de vortioxetina se debe interrumpir al menos 14 días antes del inicio del tratamiento con un IMAO irreversible y no selectivo (ver sección 4.3). **Inhibidor de la MAO-A reversible y selectivo (moclobemida)** La combinación de vortioxetina con un inhibidor de la MAO-A reversible y selectivo, como la moclobemida, está contraindicada (ver sección 4.3). Si la combinación fuera necesaria, la adición del medicamento debería darse a dosis mínima y bajo estrecha monitorización clínica para detectar la aparición de Síndrome Serotoninérgico (ver sección 4.4). **IMAO reversible y no selectivo (linezolid)** La combinación de vortioxetina con un IMAO reversible y no selectivo débil, tales como el antibiótico linezolid, está contraindicada (ver sección 4.3). Si la combinación fuera necesaria, el medicamento añadido debe darse a la dosis mínima y bajo una monitorización estrecha del Síndrome Serotoninérgico (ver sección 4.4). **Inhibidores de la MAO-B irreversibles y selectivos (selegilina, rasagilina)** Si bien con los inhibidores de la MAO-B selectivos se prevé un riesgo menor de Síndrome Serotoninérgico que con los inhibidores de la MAO-A, la combinación de vortioxetina con inhibidores de la MAO-B irreversibles, como la selegilina o la rasagilina, se debe administrar con precaución. Si se utilizan de manera simultánea, se debe estrechar la monitorización para detectar la aparición de Síndrome Serotoninérgico (ver sección 4.4). **Medicamentos serotoninérgicos** La administración conjunta de medicamentos con efecto serotoninérgico (por ejemplo, tramadol, sumatriptán y otros triptanos) puede provocar Síndrome Serotoninérgico (ver sección 4.4). **Hierba de San Juan** El uso concomitante de antidepressivos con efecto serotoninérgico y remedios fitoterápicos que contienen hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) puede aumentar la incidencia de reacciones adversas, incluido el Síndrome Serotoninérgico (ver sección 4.4). **Medicamentos que disminuyen el umbral convulsivo** Los antidepressivos con efecto serotoninérgico pueden disminuir el umbral convulsivo. Se recomienda precaución cuando se utilicen de manera simultánea con otros medicamentos capaces de disminuir este umbral (por ejemplo, antidepressivos [tricíclicos, ISRS, IRSN], neurolépticos (fenotiazinas, tioxantenos y butirofenonas), mefloquina, bupropión y tramadol) (ver sección 4.4). **Terapia electroconvulsiva (TEC)** No hay experiencia clínica sobre la administración concomitante de TEC y vortioxetina, por lo que se recomienda precaución. **Inhibidores de la CYP2D6** La exposición a vortioxetina produce un aumento de 2,3 veces del área bajo la curva (AUC) al administrar 10 mg/día de vortioxetina conjuntamente con bupropión (un inhibidor potente de la CYP2D6 150 mg dos veces al día) durante 14 días en sujetos sanos. La administración conjunta causó una mayor incidencia de reacciones adversas al añadir bupropión a vortioxetina que al añadir vortioxetina a bupropión. Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar una dosis más baja de vortioxetina si se añade un inhibidor potente de la CYP2D6 (por ejemplo, bupropión, quinidina, fluoxetina o paroxetina) al tratamiento con vortioxetina (ver sección 4.2). **Inhibidores de la CYP3A4 y de la CYP2C9** Al co-administrar vortioxetina tras 6 días de ketoconazol 400 mg/día (un inhibidor de la CYP3A4/5 y la glucoproteína P) o tras 6 días de fluconazol 200 mg/día (un inhibidor de las CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4/5) en sujetos sanos, se observó un aumento de 1,3 y de 1,5 veces, respectivamente, del AUC de vortioxetina. No se requiere un ajuste de la dosis. **Interacciones en metabolizadores pobres de la CYP2D6** La administración conjunta de inhibidores potentes de la CYP3A4 (como el itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, conivaptan, y muchos de los inhibidores de la proteasa del VIH) e inhibidores de la CYP2C9 (como fluconazol y amiodarona) en pacientes metabolizadores lentos de la CYP2D6 (ver sección 5.2) no ha sido estudiado específicamente, pero se cree que provocará un aumento más importante de la exposición de la vortioxetina en estos pacientes comparado con el efecto moderado descrito antes. No se observó ningún efecto inhibidor de una dosis única de 40 mg de omeprazol (inhi-

bidor de la CYP2C19) sobre la farmacocinética de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. **Inductores del citocromo P450** Al administrar conjuntamente una dosis única de 20 mg de vortioxetina tras recibir durante 10 días 600 mg/día de rifampicina (un inductor de amplio espectro de las isoenzimas CYP) en 14 sujetos sanos, se observó una disminución del 72% del AUC de vortioxetina. Según la respuesta individual del paciente, se puede considerar un ajuste de la dosis si se añade un inductor del citocromo P450 de amplio espectro (por ejemplo, rifampicina, carbamazepina o fenitoína) al tratamiento con vortioxetina (ver sección 4.2). **Alcohol** No se observó ningún efecto en la farmacocinética de vortioxetina o etanol y no se observó un deterioro significativo de la función cognitiva respecto placebo al administrar conjuntamente una dosis única de 20 mg o 40 mg de vortioxetina con una dosis única de etanol (0,6 g/kg) en sujetos sanos. Sin embargo, no se aconseja la ingesta de alcohol durante el tratamiento antidepressivo. **Ácido acetilsalicílico** Tras la administración de dosis múltiples de 150 mg/día de ácido acetilsalicílico no se observó ningún efecto sobre la farmacocinética de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. **Potencial de la vortioxetina para afectar a otros medicamentos Anticoagulantes y antiagregantes plaquetarios** No se observaron efectos significativos, en comparación con placebo, en los valores de INR, protrombina o concentraciones plasmáticas de warfarina R y S, tras la administración conjunta de dosis múltiples de vortioxetina con dosis estables de warfarina en sujetos sanos. Tampoco se ha observado un efecto inhibidor significativo, en comparación con placebo, sobre la agregación plaquetaria o la farmacocinética del ácido acetilsalicílico o el ácido salicílico al administrar conjuntamente 150 mg/día de ácido acetilsalicílico tras recibir dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. Sin embargo, como con otros medicamentos serotoninérgicos, se debe tener precaución al combinar la vortioxetina con anticoagulantes o antiagregantes plaquetarios orales, debido al potencial aumento del riesgo de hemorragia atribuible a una interacción farmacodinámica (ver sección 4.4). **Sustratos del citocromo P450 In vitro**, la vortioxetina no mostró ningún potencial relevante para la inhibición o inducción de las isoenzimas del citocromo P450 (ver sección 5.2). Tras la administración de dosis múltiples de vortioxetina, no se observó un efecto inhibidor en sujetos sanos sobre las isoenzimas del citocromo P450 (omeprazol, diazepam), CYP3A4/5 (etinilestradiol, midazolam), CYP2B6 (bupropión), CYP2C9 (tolbutamida, S-warfarina), CYP1A2 (cafeína) o CYP2D6 (dextrometorfano). No se observaron interacciones farmacodinámicas. No se observó deterioro significativo de la función cognitiva respecto a placebo con vortioxetina tras la administración conjunta con una dosis única de 10 mg de diazepam. No se observaron efectos significativos, respecto placebo, en los niveles de hormonas sexuales después de la administración conjunta de vortioxetina con el anticonceptivo oral combinado (etinil estradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg). **Litio y triptófano** No se observó un efecto clínico relevante durante la exposición en estado estacionario a litio tras la administración conjunta de dosis múltiples de vortioxetina en sujetos sanos. Sin embargo, se han notificado casos de potenciación de los efectos al administrar antidepressivos con efecto serotoninérgico junto con litio o triptófano; por lo que, el uso concomitante de vortioxetina con estos medicamentos se debe realizar con precaución. **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia Embarazo** Hay datos limitados relativos al uso de vortioxetina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han demostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Los siguientes síntomas pueden aparecer en recién nacidos de madres que han utilizado medicamentos serotoninérgicos en las etapas finales del embarazo: dificultad respiratoria, cianosis, apnea, convulsiones, temperatura inestable, dificultad de alimentación, vómitos, hipoglucemia, hipertonia, hipotonia, hiperreflexia, temblor, nerviosismo, irritabilidad, letargia, llanto constante, somnolencia y dificultad para dormir. Estos síntomas pueden ser debidos tanto a los efectos de la retirada como a un exceso de la actividad serotoninérgica. En la mayoría de los casos, estas complicaciones aparecieron inmediatamente o poco tiempo después (menos de 24 horas) del parto. Los datos epidemiológicos indican que el uso de ISRS durante el embarazo, especialmente al final del mismo, puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente (HPPN) en el recién nacido. Aunque no se han realizado estudios sobre la asociación entre HPPN y el tratamiento con vortioxetina, no se puede descartar este posible riesgo teniendo en cuenta el mecanismo de acción relacionado (aumento de las concentraciones de serotonina). No debe utilizarse Brintellix durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento con vortioxetina. **Lactancia** Los datos disponibles en animales muestran excreción de vortioxetina/metabolitos de vortioxetina en leche. Se espera que la vortioxetina se excrete en la leche materna (ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo en lactantes. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir/abstenerse de iniciar el tratamiento con Brintellix tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. **Fertilidad** Los estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, no han mostrado ningún efecto de la vortioxetina sobre la fertilidad, la calidad del esperma o el apareamiento (ver sección 5.3). Se han notificado casos en humanos con medicamentos de la clase farmacológica relacionada de antidepressivos (ISRS) que han demostrado un efecto sobre la calidad del esperma que es reversible. Hasta la fecha no se ha observado un impacto en la fertilidad humana. **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas** La influencia de Brintellix sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, los pacientes deben tener precaución al conducir o utilizar máquinas peligrosas, especialmente al iniciar el tratamiento con vortioxetina o al cambiar de dosis. **4.8 Reacciones adversas Resumen del perfil de seguridad** La reacción adversa más frecuente fue náuseas. Las reacciones adversas fueron en su mayoría leves o moderadas y se produjeron en las primeras dos semanas de tratamiento. Estas reacciones fueron, por lo general, transitorias y no requirieron la suspensión del tratamiento. Las reacciones adversas gastrointestinales, como náuseas, ocurrieron con más frecuencia en mujeres que en hombres. **Tabla de reacciones adversas** Las reacciones adversas se enumeran a continuación utilizando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) o frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS	FRECUENCIA	REACCIÓN ADVERSA
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuencia no conocida*	Hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	Frecuente	Sueños anormales
Trastornos del sistema nervioso	Frecuente	Mareo
	Frecuencia no conocida*	Síndrome Serotoninérgico
Trastornos vasculares	Poco frecuente	Rubefacción
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuente	Náuseas
	Frecuente	Diarrea, Estreñimiento, Vómitos
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Frecuente	Prurito, incluyendo prurito generalizado
	Poco frecuente	Sudores nocturnos
	Frecuencia no conocida*	Angioedema, Urticaria

* Sobre la base de casos posteriores a la comercialización **Descripción de reacciones adversas seleccionadas Pacientes de edad avanzada** Para dosis de vortioxetina ≥ 10 mg una vez al día, la tasa de abandono en los estudios fue mayor en pacientes ≥ 65 años. Para dosis de 20 mg de vortioxetina una vez al día, la incidencia de náusea y estreñimiento fue más elevada en pacientes ≥ 65 años (42% y 15% respectivamente) que en pacientes < 65 años (27% y 4% respectivamente) (ver sección 4.4). **Disfunción sexual** En estudios clínicos, la disfunción sexual fue evaluada usando la escala ASEX. Dosis de 5 a 15 mg no mostraron diferencia respecto a placebo. De todas formas, la dosis de vortioxetina de 20 mg se asoció con un incremento en disfunción sexual emergente del tratamiento (TESD) (ver sección 5.1). **Efecto de clase** Estudios epidemiológicos, realizados principalmente en pacientes de 50 o más años de edad, mostraron un incremento del riesgo de fracturas óseas en pacientes que recibieron medicamentos de la clase farmacológica antidepressivos (ISRS o ATC). El mecanismo detrás de este riesgo es desconocido, y se desconoce si el riesgo también es relevante para vortioxetina. **Notificación de sospechas de reacciones adversas** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es> **4.9 Sobre dosis** La experiencia con sobre dosis de vortioxetina es limitada. La ingestión de vortioxetina en el margen de dosis de 40 a 75 mg ha provocado un empeoramiento de las siguientes reacciones adversas: náuseas, mareo postural, diarrea, molestia abdominal, prurito generalizado, somnolencia y rubefacción. En caso de sobre dosis se deben tratar los síntomas clínicos y someter a una monitorización adecuada. Se recomienda seguimiento médico en un entorno especializado. **6. DATOS FARMACÉUTICOS 6.1 Lista de excipientes** Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película **Núcleo del comprimido** Manitol Celulosa microcristalina Hidroxipropilcelulosa Almidón glicolato sódico (tipo A) Estearato de magnesio **Recubrimiento del comprimido** Hipromelosa Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171) Óxido de hierro rojo (E172) Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película **Núcleo del comprimido** Manitol Celulosa microcristalina Hidroxipropilcelulosa Almidón glicolato sódico (tipo A) Estearato de magnesio **Recubrimiento del comprimido** Hipromelosa Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171) Óxido de hierro amarillo (E172) Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película **Núcleo del comprimido** Manitol Celulosa microcristalina Hidroxipropilcelulosa Almidón glicolato sódico (tipo A) Estearato de magnesio **Recubrimiento del comprimido** Hipromelosa Macrogol 400 Dióxido de titanio (E171) Óxido de hierro rojo (E172) **6.2 Incompatibilidades** No procede. **6.3 Período de validez** 4 años. **6.4 Precauciones especiales de conservación** Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación. **6.5 Naturaleza y contenido del envase** Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película Blister: transparente; blister de PVC/PVdC/aluminio. Tamaños de envases de 14, 28 y 98 comprimidos recubiertos con película. Blisters unidosis perforados: PVC/PVdC/aluminio. Envases de 56 x 1 y 98 x 1 comprimidos recubiertos con película. Envase múltiple con 126 (9x14) y 490 (5 x (98 x 1)) comprimidos recubiertos con película. Envase de polietileno de alta densidad (HDPE) de comprimidos. Tamaños de envases de 100 y 200 comprimidos recubiertos con película. Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película Blister: transparente; blister de PVC/PVdC/aluminio. Tamaños de envases de 7, 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película. Blisters unidosis perforados: PVC/PVdC/aluminio. Envases de 56 x 1 y 98 x 1 comprimidos recubiertos con película. Envase múltiple con 126 (9 x 14) y 490 (5 x (98 x 1)) comprimidos recubiertos con película. Envase de polietileno de alta densidad (HDPE) de comprimidos. Tamaños de envases de 100 y 200 comprimidos recubiertos con película. Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película Blister: transparente; blister de PVC/PVdC/aluminio. Tamaños de envases de 14, 28, 56 y 98 comprimidos recubiertos con película. Blisters unidosis perforados: PVC/PVdC/aluminio. Envases de 56 x 1 y 98 x 1 comprimidos recubiertos con película. Envase múltiple con 126 (9x14) y 490 (5 x (98 x 1)) comprimidos recubiertos con película. Envase de polietileno de alta densidad (HDPE) de comprimidos. Tamaños de envases de 100 y 200 comprimidos recubiertos con película. **6.6 Precauciones especiales de eliminación** La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** H. Lundbeck A/S Otililavej 9 2500 Valby Dinamarca **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN** Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película EU/1/13/891/001-007 EU/1/13/891/037-038 Brintellix 10 mg comprimidos recubiertos con película EU/1/13/891/008-017 EU/1/13/891/039 Brintellix 20 mg comprimidos recubiertos con película EU/1/13/891/027-035 EU/1/13/891/040 **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN** Fecha de la primera autorización: 18 Diciembre 2013 **10. PRESENTACIÓN Y PRECIO PVP (IVA)** Brintellix 5 mg 28 comprimidos recubiertos con película: P.V.P. 16,39€, P.V.P. I.V.A. 17,05€ Brintellix 10 mg 28 comprimidos recubiertos con película: P.V.P. 32,78€, P.V.P. I.V.A. 34,09€ Brintellix 20 mg 28 comprimidos recubiertos con película: P.V.P. 52,45€, P.V.P. I.V.A. 54,54€ **11. CONDICIONES DE DISPENSACIÓN POR LA SEGURIDAD SOCIAL** Con receta médica. Especialidad reembolsable por el Sistema Nacional de Salud. Cíbero de aportación reducida. **12. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO 07/2018** La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

Cuando el objetivo es la recuperación funcional del paciente¹ **Brintellix**[®] es eficaz en el tratamiento de la depresión, incluyendo la sintomatología cognitiva^{2,3}



BR 40-318

(▼) Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

1. Augeraud E, et al. Treating depression in 2015. 2015 Disponible en: <http://www.hospitalpharmacyeurope.com/depression/treating-depression-2015>. Fecha de acceso: noviembre 2016.

2. Katona C, et al. 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(4):215-223.

3. Mahableshwarkar AR, et al. A Randomized, Placebo-Controlled, Active-Reference, Double-Blind, Flexible-Dose Study of the Efficacy of Vortioxetine on Cognitive Function in Major Depressive Disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2015; 40(8):2025-2037.

