



Revista Española de Anestesiología y Reanimación

www.elsevier.es/redar



REVISIÓN

Papel de vortioxetina en el tratamiento del dolor neuropático



A. Alcántara Montero^{a,*} y S.R. Pacheco de Vasconcelos^b

^a Centro de Salud Manuel Encinas, Consultorio de Malpartida de Cáceres, Malpartida de Cáceres, Cáceres, España

^b Complejo Hospitalario Universitario de Cáceres, Hospital Universitario, Cáceres, España

Recibido el 12 de enero de 2021; aceptado el 20 de abril de 2021

Disponible en Internet el 7 de julio de 2021

PALABRAS CLAVE

Antidepresivos;
Cognición;
Dolor crónico;
Dolor neuropático;
Receptores de serotonina;
Vortioxetina

KEYWORDS

Antidepressants;
Cognition;
Chronic pain;
Neuropathic pain;
Serotonin receptors;
Vortioxetine

Resumen El dolor neuropático es un problema clínico importante e incapacitante, su manejo constituye un reto para los profesionales sanitarios. Vortioxetina es un nuevo fármaco antidepresivo con acción multimodal, lo que le confiere un perfil único. Los antidepresivos tricíclicos, en particular amitriptilina, y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina venlafaxina y duloxetina constituyen fármacos de primera línea en el tratamiento del dolor neuropático. La interacción entre el binomio dolor y depresión es muy frecuente, siendo la complicación psicológica más frecuente en los pacientes con dolor crónico. Esta revisión exhaustiva y descriptiva resume los datos farmacológicos más relevantes de vortioxetina, así como la bibliografía específica de vortioxetina en dolor neuropático y dolor crónico.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Role of vortioxetine in the treatment of neuropathic pain

Abstract Neuropathic pain is an important and disabling clinical problem, its management constitutes a challenge for healthcare professionals. Vortioxetine is a new antidepressant drug with multimodal action, which gives it a unique profile. Tricyclic antidepressants, in particular amitriptyline, and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors venlafaxine and duloxetine are first-line drugs in the treatment of neuropathic pain. The interaction between the pain and depression binomial is very frequent, being the most frequent psychological complication in patients with chronic pain. This comprehensive and descriptive review summarizes the most

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: a.alcantara.montero@hotmail.com (A. Alcántara Montero).

relevant pharmacological data on vortioxetine, as well as the specific literature on vortioxetine in neuropathic pain and chronic pain.

© 2021 Sociedad Española de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

Se define el dolor neuropático (DN) como el dolor que aparece como consecuencia directa de una lesión o enfermedad del sistema somatosensorial¹.

El dolor DN crónico no tiene función biológica alguna, e impone con frecuencia alteraciones físicas, emocionales, sociales y económicas, las cuales dificultan profundamente la vida de los pacientes que lo sufren. Es un problema clínico importante e incapacitante, con contadas opciones de tratamiento farmacológico disponibles. Su manejo constituye un reto para los profesionales sanitarios².

La incidencia y prevalencia del DN exacta se desconoce. Las estimaciones de prevalencia que se basan en causas específicas de DN tienden a ser más bajas (2,1%) que las fundamentadas en informes de los síntomas clásicos, proporcionando estas valores de 6-8%; en España se cifra en un 7,7%, incluso más alta según distintos estudios³. En cualquier caso, una mejor estimación de prevalencia poblacional del dolor con características neuropáticas es probable que se sitúe entre el 6,9 y el 10%⁴. Por otra parte, la prevalencia de DN refractario al tratamiento se acerca al 1,5% de la población², de forma que se calcula que un 50% de los pacientes no responde al tratamiento prescrito⁵.

Por otro lado, se sabe que los pacientes aquejados con cualquier enfermedad crónica desarrollan con relativa frecuencia cuadros clínicos relacionados con la depresión o la ansiedad, pero esta prevalencia se acentúa en los casos de los sujetos con dolor crónico. La interacción entre el binomio dolor crónico y depresión es muy frecuente, siendo la complicación psicológica más frecuente (oscilando entre un 16 y un 54%), y la que más comorbilidad puede generar en estos sujetos⁶. La depresión en estos pacientes con dolor crónico cursa con una reducción del umbral doloroso (mayor intensidad), mayor percepción del dolor, mayor limitación funcional y peor respuesta analgésica. Cada vez más autores consideran el dolor crónico como un indicador fiable de la aparición de síntomas ansiosos o depresivos. Pero igualmente podría decirse lo contrario, donde la depresión previa podría manifestarse, entre otros síntomas, con dolor⁷.

La mayor parte de las guías de práctica clínica consultadas coinciden en señalar que los antidepresivos tricíclicos, en particular amitriptilina, y los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) venlafaxina y duloxetina constituyen fármacos de primera línea en el tratamiento del DN^{8,9}.

Vortioxetina es un nuevo antidepresivo con un mecanismo de acción multimodal indicado en el trastorno depresivo mayor en adultos. La dosis inicial y recomendada de vortioxetina es de 10 mg una vez al día en adultos menores

de 65 años. Según la repuesta 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 antidepresiva¹⁰.

En este contexto, la incorporación de un nuevo antidepresivo al conjunto de opciones terapéuticas farmacológicas de las que dispone el clínico frecuentemente se acompaña de interrogantes sobre si el nuevo fármaco aportará ventajas adicionales o no. Además del indudable beneficio que puede suponer contar con una nueva alternativa para el tratamiento de los pacientes con depresión, el clínico se pregunta qué aspectos específicos del nuevo fármaco aportan un beneficio añadido sobre los antidepresivos que ya conoce y utiliza. Esta revisión exhaustiva y descriptiva tiene como objetivo proporcionar información actualizada sobre vortioxetina, resumir sus datos farmacológicos más relevantes, así como la bibliografía específica disponible en DN y dolor crónico.

Perfil farmacológico de vortioxetina

Perfil farmacocinético

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 h¹¹. Presenta una elevada tasa de unión a proteínas plasmáticas (98-99%) y se distribuye ampliamente en tejidos periféricos (volumen de distribución: 2,600 l)¹¹. 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^{11,12}. Su principal metabolito es farmacológicamente inactivo y se excreta mayoritariamente a nivel renal¹¹. 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-moderada¹³. En la [tabla 1](#) se resume el perfil farmacocinético de vortioxetina.

Perfil farmacodinámico

Vortioxetina actúa como inhibidor de los transportadores de serotonina (SERT) ($K_i = 1,6 \text{ nM}$) y regula múltiples subtipos de receptores de serotonina (5HT): ejerce una acción

Tabla 1 Perfil farmacocinético de vortioxetina

Parámetro	Perfil
Absorción	<ul style="list-style-type: none"> - Vortioxetina se absorbe lentamente tras la administración oral - Concentraciones plasmáticas máximas alcanzadas tras la administración de dosis orales de 5, 10, y 20 mg/día oscilaron entre 9 y 33 ng/ml - El tiempo máximo fue de 7-11 h
Biodisponibilidad	<ul style="list-style-type: none"> - No se observó ningún efecto de los alimentos sobre la farmacocinética
Distribución	<ul style="list-style-type: none"> - Tras la administración oral la biodisponibilidad de vortioxetina es del 75% - El volumen medio de distribución de vortioxetina es de 2,600 l - Unión a proteínas plasmáticas del 98-99%. Esta unión es independiente de la concentración plasmática de vortioxetina
Biotransformación	<ul style="list-style-type: none"> - Vortioxetina se metaboliza mediante oxidación hepática en un porcentaje alto. Este proceso se lleva a cabo principalmente por la CYP2D6 y en menor grado por la CYP3A4/5 y la CYP2C9. Posteriormente se produce la conjugación con ácido glucurónico - En estudios de interacción entre fármacos, vortioxetina no presenta efectos inhibidores o inductores sobre las isoenzimas CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 o CYP3A4/5. Vortioxetina es un sustrato e inhibidor débil de la P-gp
Eliminación	<ul style="list-style-type: none"> - El metabolito principal resultante de la biotransformación de vortioxetina es inactivo - Aproximadamente 2/3 de los metabolitos inactivos son eliminados por orina y 1/3 por las heces, lo que indica que por las heces se eliminan cantidades insignificantes de vortioxetina - La vida media de eliminación (t_{1/2}) del fármaco es de 66 h - El aclaramiento oral estimado es de 33 l/h - Las concentraciones plasmáticas en estado de equilibrio estacionario se alcanzan al cabo de 2 semanas aproximadamente
Linealidad/ No linealidad	<ul style="list-style-type: none"> - Vortioxetina presenta una farmacocinética lineal e independiente del tiempo (en rango de dosis de 2,5-60 mg/día) - Índice de acumulación entre 5 y 6 según AUC_{0-24h} (tras dosis múltiples de 5-20 mg/día)
Interacciones farmacológicas	<ul style="list-style-type: none"> - No se observaron interacciones farmacocinéticas relevantes al coadministrar vortioxetina con aspirina, warfarina, contraceptivos orales o los componentes del alcohol activos a nivel del sistema nervioso central, diazepam o litio.

AUC_{0-24h}: área bajo la curva.

Adaptada de Vortioxetina MedP¹⁰.

agonista de los receptores 5-HT_{1A} (K_i = 15 nM), agonista parcial de los receptores 5-HT_{1B} (K_i = 33 nM) y antagonista de los receptores 5-HT_{1D} (K_i = 54 nM), 5HT₃ (K_i = 3,7 nM) y 5HT₇ (K_i = 19 nM)¹⁴. Tal y como reflejan las constantes de afinidad, vortioxetina presenta una elevada afinidad por los SERT¹⁵ y por los receptores 5-HT₃, 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 receptores¹¹.

Mecanismo de acción

Vortioxetina presenta un mecanismo de acción único y complejo. Al igual que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) convencionales es capaz de aumentar los niveles de 5HT 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 1](#) se resume el mecanismo de acción de vortioxetina.

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 trastorno depresivo mayor¹⁶, e interactúan con un gran número de neuronas glutamatérgicas y GABAérgicas¹⁷. Se ha propuesto que vortioxetina inhibiría la liberación de GABA, el principal neurotransmisor inhibitor del organismo, a través de la estimulación de los receptores 5-HT_{1A} y esto provocaría de manera secundaria la liberación de dopamina (DA), noradrenalina (NA), histamina (HA) y acetilcolina (ACh) en el córtex prefrontal¹⁸. El bloqueo de los heterorreceptores 5-HT_{1B} se considera otro mecanismo a través del cual vortioxetina aumentaría la liberación de DA, NA, ACh e HA¹⁸. 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 microdiálisis¹⁹.

Asimismo, el bloqueo del receptor 5-HT₃, que se expresa selectivamente en las interneuronas GABAérgicas²⁰, interrumpe la inhibición GABAérgica y aumenta la liberación de glutamato y secundariamente de 5HT^{17,20}, NA y ACh²¹. Por otro lado, vortioxetina bloquea sistemas autorreguladores

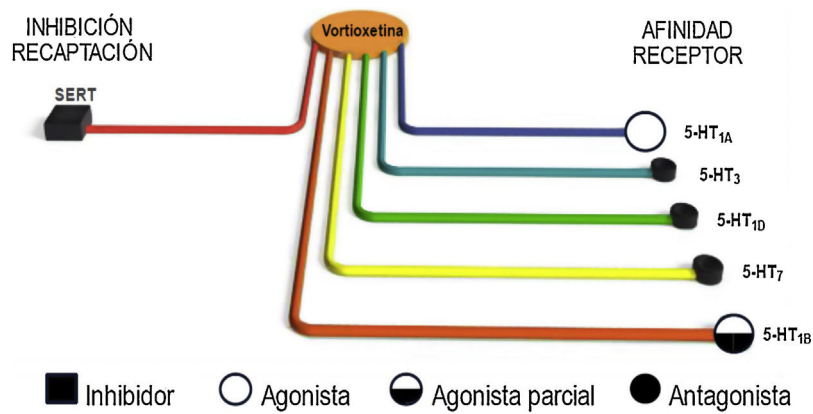


Figura 1 Mecanismo de acción de vortioxetina. SERT: transportadores de la recaptación de serotonina.

(5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT₇)¹⁴, lo que permite frenar el *feed-back* negativo que sí padecen fármacos como los ISRS y que limita su acción¹¹.

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 (fig. 2). Del mismo modo, su capacidad para aumentar la liberación de 5HT 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.

Tolerabilidad

Baldwin et al. realizaron un metaanálisis para analizar la seguridad y tolerabilidad de vortioxetina en trastorno depresivo mayor, 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 semanas²². 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 dañar, basado en el número de pacientes que tendremos que tratar para encontrar un efecto adverso o producir un daño, fue marcadamente mayor en el grupo de vortioxetina 5-10 mg que para los comparadores activos duloxetina y venlafaxina XR. Así, los números necesarios para dañar (intervalo de confianza de 95%) fueron: 126 (no significativo) para vortioxetina 5 mg, 94 (no significativo) para vortioxetina 10 mg, 24 (14-99) para vortioxetina 15 mg, 26 (16-69) para vortioxetina 20 mg, 9 (5-33) para venlafaxina XR 225 mg y 24 (14-60) para duloxetina 60 mg.

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 franco²².

Se ha notificado de forma rara hiponatremia, probablemente debida a una secreción inadecuada de la hormona antidiurética. 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 vortioxetina e instaurar una intervención médica adecuada¹³.

La administración de vortioxetina puede dar lugar al síndrome serotoninérgico o al síndrome neuroléptico maligno. La experiencia es limitada con sobredosis de vortioxetina superiores a 80 mg. Tras dosis varias veces superiores al margen de dosis terapéutico, se han notificado episodios de convulsiones y síndrome serotoninérgico¹³.

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 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 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 mg²².

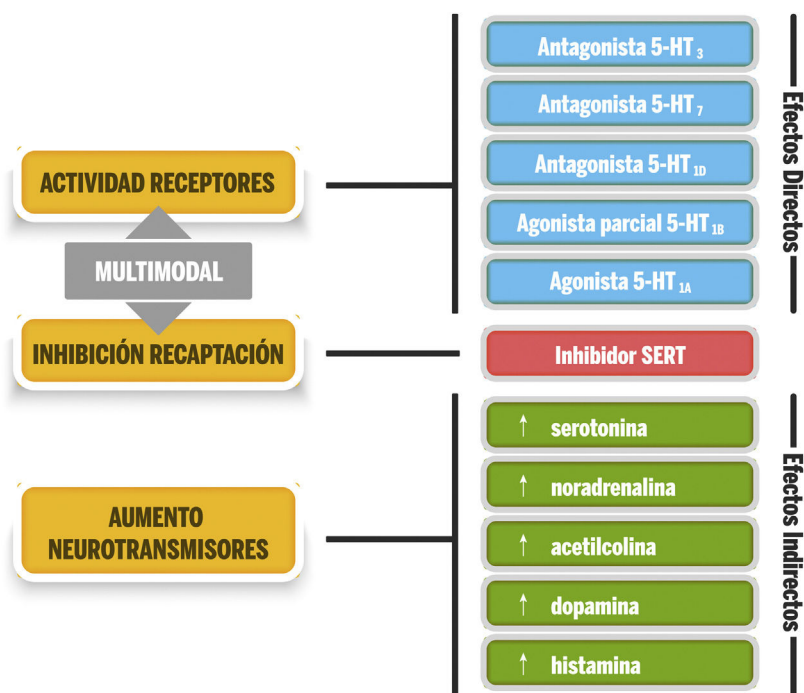


Figura 2 Efectos de vortioxetina sobre diversos neurotransmisores (adaptada de Stahl¹⁴; Stahl¹⁷; Stahl¹⁸; Stahl²¹). 5HT: serotonina; Ach: acetilcolina; DA: dopamina; GABA: ácido γ -aminobutírico; Glut: glutamato; HA: histamina; NA: noradrenalina; SERT: transportadores de la recaptación de serotonina.

- (1) *Antagonista SERT*: el bloqueo de SERT provoca el aumento de los niveles de 5HT en todos los terminales presinápticos 5HT.
- (2) *Agonista 5-HT_{1A}*: la estimulación de los autorreceptores presinápticos de 5-HT_{1A} provoca una desensibilización de los mismos, interrumpiendo el *feedback* negativo e induciendo por tanto un aumento de la liberación de 5HT. La estimulación de los receptores postsinápticos de 5-HT_{1A}, 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 5-HT_{1B}*: el bloqueo de los autorreceptores 5-HT_{1B} gracias a su acción como agonista parcial (o antagonista funcional) aumenta la concentración de 5HT. La acción agonista parcial de vortioxetina sobre los heterorreceptores postsinápticos 5-HT_{1B} localizados en las interneuronas GABAérgicas aumenta la liberación de Glut en hipocampo y córtex prefrontal. El bloqueo de estos heterorreceptores postsinápticos 5-HT_{1B} aumenta también la liberación de Ach, NA, DA y HA.
- (4) *Antagonista 5-HT_{1D}*: el bloqueo de los autorreceptores de 5-HT_{1D} aumenta la liberación de 5HT.
- (5) *Antagonista 5-HT₃*: 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 5-HT₇*: el bloqueo de los receptores 5-HT₇ localizados en las neuronas GABAérgicas de los núcleos del rafe aumenta la liberación de 5HT.

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 enzimas²³. Varios estudios han analizado las posibles interacciones de vortioxetina. Chen et al. demostraron que la coadministración de vortioxetina con etanol, diazepam o litio era bien tolerada y no presentaba interacciones farmacocinéticas o farmacodinámicas clínicamente relevantes²⁴. Tampoco se hallaron interacciones farmacocinéticas con los

antifúngicos fluconazol o ketoconazol, ambos inhibidores de isoenzimas del CYP450²⁵, o con aspirina, warfarina²⁶, el anti-conceptivo levonorgestrel/etinilestradiol u omeprazol²⁵. Sin embargo, estos estudios indican 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)^{10,25}.

El riesgo de síndrome serotoninérgico o síndrome neuroléptico maligno aumenta con el uso concomitante de principios activos serotoninérgicos (incluyendo los triptanos), medicamentos que afectan al metabolismo de la serotonina (incluyendo los inhibidores de la monoaminooxidasa), antipsicóticos y otros antagonistas dopaminérgicos. Por este motivo, vortioxetina está contraindicada en combinación con los inhibidores de la monoaminooxidasa irreversibles y no selectivos¹³.

Vortioxetina en dolor neuropático y dolor crónico

Una gran cantidad de evidencia indica que las vías serotoninérgicas que descienden desde la médula ventromedial rostral hasta la médula espinal participan en el control inhibitorio del dolor²⁷. Sin embargo, el efecto de la 5HT sobre la modulación del dolor en la médula espinal puede ser inhibitorio o facilitador en función de los subtipos de receptores que se activen preferentemente. Los estudios farmacológicos han demostrado que en la analgesia inducida por 5HT intervienen los receptores 5-HT₇, mientras que en la hiperalgesia intervienen los receptores 5-HT₃²⁸. Aunque en condiciones de dolor agudo puede prevalecer la inhibición de la transmisión nociceptiva por 5HT, la hiperalgesia inducida por 5HT contribuye al desarrollo de dolor crónico después de una lesión tisular o nerviosa²⁹.

La desinhibición de las neuronas serotoninérgicas podría provocar cambios inadaptados en las vías descendentes de la 5HT, lo que daría lugar a una sensibilización nociceptiva y a dolor crónico. Estos hallazgos contribuyen a explicar por qué los fármacos serotoninérgicos puros, como los ISRS, no resultan eficaces para tratar el DN³⁰. Por el contrario, los fármacos que también inhiben la recaptación de NA, como la venlafaxina, la duloxetina y la amitriptilina, se encuentran en primera línea en el manejo terapéutico del DN^{8,9}.

La vortioxetina, como se ha comentado, es un antidepresivo multimodal, siendo casi tan potente como el antagonista prototipo de los receptores 5-HT₃, el ondansetrón, en la inhibición del reflejo de Bezold-Jarisch dependiente de 5-HT₃³¹.

La activación de los receptores 5-HT₃ podría suponer una potencial actividad analgésica de la 5HT en el DN y planteamos la hipótesis de que la vortioxetina podría ser beneficiosa contra el DN al aumentar la transmisión serotoninérgica e inhibir intensamente los receptores 5-HT₃ al mismo tiempo. Por ello realizamos una búsqueda bibliográfica en noviembre de 2020 en las bases de datos PubMed, Google académico, Web of Science, Scopus y Cochrane Central. Los términos de búsqueda utilizados fueron «vortioxetine and neuropathic pain» y «vortioxetine and pain». Se incluyeron estudios preclínicos y clínicos que evaluaran el efecto de vortioxetina en adultos con dolor crónico o DN, publicados en lengua inglesa, sin límite de fecha. Se identificaron 2 estudios preclínicos realizados en 2 modelos de DN y 2 estudios clínicos realizados en pacientes con síndrome de la boca urente (SBU).

El primer estudio preclínico evaluó comparativamente el efecto de un tratamiento crónico con vortioxetina, el IRSN venlafaxina, y el ISRS fluoxetina en modelos murinos de dolor inflamatorio y neuropático crónico. La vortioxetina provocó una fuerte analgesia en ratones con lesión de constricción crónica del nervio ciático, y su efecto fue idéntico al producido por la venlafaxina. Por el contrario, la fluoxetina fue inactiva en este modelo de lesión de constricción crónica. Sin embargo, ninguno de los 3 antidepresivos causó analgesia en el modelo de dolor inflamatorio crónico³².

Otro estudio preclínico examinó los efectos de la vortioxetina sobre la hipersensibilidad al dolor y el comportamiento similar a la depresión en un modelo de neuropatía inducida por oxaliplatino en ratones. La vortioxetina (1–10 mg/kg

por vía oral) redujo, de manera significativa y dependiente de la dosis, la alodinia mecánica y fría, tanto en regímenes de tratamiento profiláctico repetido como de tratamiento terapéutico agudo. También redujo el comportamiento similar a la depresión en la prueba de natación forzada en ratones, en ambos paradigmas de tratamiento. Sus efectos antialodínicos y antidepresivos resultaron comparables a los de la duloxetina (1–15 mg/kg por vía oral). Estos efectos podrían estar relacionados con el aumento de 5HT y NA que se ha detectado en el tronco encefálico de los ratones en este modelo de neuropatía inducida por oxaliplatino. Estos resultados revelan que la vortioxetina podría ser útil para prevenir y tratar la neuropatía inducida por quimioterapia, para aliviar el dolor y los síntomas depresivos asociados³³.

Por otro lado, nuestra búsqueda encontró 2 estudios clínicos que evaluaron la eficacia de vortioxetina en el tratamiento del SBU^{34,35}, el cual es una condición de dolor crónico caracterizado por una sensación de ardor en la mucosa oral que dura más de 2 h al día durante un período de más de 3 meses, sin clínica y/o hallazgos analíticos, y que afecta negativamente a la calidad de vida³⁶. La etiopatología del SBU es compleja y multifactorial, e implica la interacción de factores biológicos (mecanismos neurofisiológicos), psicológicos e inflamatorios³⁷. Se han reportado diferentes opiniones en la literatura. Algunos autores consideran que la fisiopatología del SBU podría estar relacionada con un mecanismo neuropático tipo neuropatía periférica de fibras pequeñas³⁸, mientras que estudios recientes se han centrado en una disfunción central del cerebro que muestra una alteración en los patrones de activación en el córtex del cíngulo anterior, precuña bilateral y el tálamo, o un deterioro del sistema dopaminérgico en la modulación del dolor³⁹.

El primer trabajo fue un estudio longitudinal y abierto con 30 pacientes con SBU que fueron tratados con clonazepam tóxico (0,5 mg/mL), el cual fue suspendido por los pacientes a los 4 meses por considerarlo innecesario, y una dosis flexible de vortioxetina (10 mg, 15 mg o 20 mg). La escala visual analógica (EVA), el Índice total de valoración del dolor (T-PRI por sus siglas en inglés, *Total Pain Rating Index*), las escalas de ansiedad y depresión de Hamilton (HAM-A y HAM-D), y el índice de calidad del sueño de Pittsburgh (PSQI, por sus siglas en inglés, *Pittsburgh Sleep Quality Index*) se realizaron al inicio (tiempo 0) y después de 2 (tiempo 1), 4 (tiempo 2), 6 (tiempo 3) y 12 meses (tiempo 4) de tratamiento. Los pacientes mostraron una mejora estadísticamente significativa en las puntuaciones de EVA y T-PRI desde el inicio (mediana [rango intercuartílico] {RIQ} = 10 [10–10] y 22 [20–24], respectivamente) al tiempo 4 (mediana [RIQ] = 0 [0–0] y 8 [7–9], $p < 0,001$, respectivamente). Del mismo modo, las puntuaciones en HAM-A, HAM-D y PSQI mostraron una mejora desde el tiempo 0 (mediana [RIQ] = 20 [15,8–22], 19 [16–20.3], y 4 [4–7.3], respectivamente) al tiempo 4 (mediana [RIQ] = 6 [6–7], 6 [6–7], y 4 [3–4], respectivamente, $p < 0,001$). No se notificaron reacciones adversas graves al tratamiento con vortioxetina. En general, 3 (10%) de 30 pacientes informaron náuseas durante el período de estudio. Sin embargo, este efecto secundario fue transitorio y desapareciendo espontáneamente en 3 semanas. No hubo cambios clínicamente relevantes en los valores de

laboratorio o en los parámetros del ECG. Ninguno de los pacientes informó disfunción sexual, sequedad de boca, somnolencia, aumento de peso o aumento del apetito. Los autores concluyen que vortioxetina es eficaz y bien tolerado en el tratamiento del SBU en terapia de primera línea por su mejor perfil farmacológico y en tratamiento de segunda línea para pacientes que solo han respondido parcialmente o han informado efectos adversos a tratamientos anteriores, como fármacos antipsicóticos (como pregabalina) u otros antidepresivos del tipo ISRS o IRSN³⁴.

El segundo trabajo consistió en un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, abierto que comparó la eficacia y la tolerabilidad de vortioxetina con diferentes antidepresivos en el tratamiento de pacientes con SBU. Se incluyeron 150 pacientes con SBU que fueron aleatorizados en cinco grupos: vortioxetina (15 mg/día), paroxetina (20 mg/día), sertralina (50 mg/día), escitalopram (10 mg/día) o duloxetina (60 mg/día). La EVA, el T-PRI, las escalas HAM-A y HAM-D y las escalas de mejora en la Impresión Clínica Global (CGI-I, por sus siglas en inglés, *Clinical Global Impression Improvement*) y eficacia (CGI-E) se realizaron al inicio del estudio y después de 2, 4, 6 y 12 meses de tratamiento. Todos los antidepresivos se asociaron con una disminución significativa en las puntuaciones de EVA, T-PRI, HAM-A, HAM-D, CGI-I y CGI-E a largo plazo ($p < 0,001$). Sin embargo, la tasa de respuesta del grupo de vortioxetina mostró una reducción significativa después de 6 meses. Las medianas, a los 6 meses, fueron las siguientes: EVA 0 (RIQ:0-0); T-PRI 2 (RIQ:1,5-2); HAM-A 7 (RIQ:7-7); HAM-D 7 (RIQ:7-6); CGI-I 1 (RIQ:1-1); y CGI-E 1 (RIQ:1-1) con menor incidencia de eventos adversos ($p < 0,019$), fundamentalmente náuseas (10% de los pacientes). Los autores concluyen que la vortioxetina fue eficaz con una latencia de acción más corta y menos eventos adversos en comparación con otros antidepresivos³⁵.

Discusión

El dolor crónico y la depresión suelen ir de la mano. Los mecanismos que subyacen en la conexión entre dolor y depresión son complejos y no han sido suficientemente aclarados. Sin embargo, se sabe que la 5HT y la NA desempeñan un papel fundamental tanto en la modulación del procesamiento sensorial como en la regulación del afecto, y que las posibilidades actuales de tratamiento de los estados de dolor crónico y de los trastornos depresivos graves se basan principalmente en la manipulación farmacológica con sistemas centrales serotoninérgicos o noradrenérgicos. Ambos neurotransmisores se originan en los núcleos del tronco encefálico, desde los cuales las proyecciones a la médula espinal y a los centros cerebrales superiores participan en la modulación del dolor y en el estado de ánimo⁴⁰. La depresión comórbida puede agravar el dolor y reducir el éxito de su tratamiento, por lo que es importante tratar ambas afecciones⁴¹.

La recuperación funcional completa de los pacientes afectados por depresión depende del control de los síntomas residuales y los trastornos comórbidos. La disfunción cognitiva, que se produce en una proporción significativa de los pacientes deprimidos, presenta un pronóstico negativo y es insensible a la mayoría de los medicamentos antidepresivos. Los pacientes deprimidos con disfunción cognitiva, que se

caracteriza por el deterioro de las funciones ejecutivas, de la velocidad de procesamiento y de la memoria funcional y episódica, suelen sufrir recaídas a pesar de medicarse continuamente, lo que se traduce en una considerable reducción de su calidad de vida⁴².

Los antidepresivos tricíclicos fueron los primeros efectivos frente al dolor crónico asociado a la depresión, si bien las dosis utilizadas para el dolor fueron menores que en la depresión. Los efectos adversos de los antidepresivos tricíclicos han relegado su uso, sobre todo en pacientes geriátricos o cardiopatas. Por otro lado, los ISRS han demostrado ser buenos antidepresivos, pero con escasa evidencia clínica en dolor crónico³⁰.

Posteriormente han surgido nuevos antidepresivos, como los IRSN duloxetina y venlafaxina, con estudios en los que se han observado efectos analgésicos, sobre todo en DN⁴³, aunque únicamente duloxetina tiene indicación específica en neuropatía diabética periférica⁹. Desvenlafaxina es el tercer antidepresivo del grupo de los IRSN comercializado en España, aunque presenta escasa evidencia en DN⁴⁴.

La vortioxetina, nuevo antidepresivo con un mecanismo de acción multimodal, presenta evidencia que 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 placebo⁴⁵. Además, presenta una notable eficacia en la mejora de la disfunción cognitiva asociada a la depresión⁴⁶. En un metaanálisis en red de 12 ensayos clínicos, unificados por el uso de la prueba de sustitución de símbolos de dígitos (DSST) para medir la función cognitiva, la vortioxetina demostró una gran superioridad con respecto a todos los demás antidepresivos, como los IRSN, los ISRS, los inhibidores de la monoaminoxidasa y los antidepresivos tricíclicos⁴⁷. Esta singular propiedad de la vortioxetina depende en gran medida de su capacidad para antagonizar potentemente los receptores 5-HT₃ en la corteza prefrontal y en el hipocampo, mecanismo que limita la actividad inhibitoria de determinadas poblaciones de interneuronas GABAérgicas en las células piramidales⁴⁸. A pesar de esta importante característica, la vortioxetina no se considera todavía un fármaco de elección en los pacientes con depresión asociada a un DN comórbido porque aún no se conoce su acción sobre la transmisión del dolor. No obstante, utilizando el modelo murino establecido de DN, se demuestra que la vortioxetina presenta una fuerte actividad analgésica, que resulta indistinguible de la actividad de la venlafaxina. Hasta donde sabemos, se trata del primer ejemplo de un fármaco serotoninérgico puro que muestra actividad analgésica en un modelo de DN³².

Como se ha indicado anteriormente, la vía serotoninérgica que desciende desde la parte inferior del tronco encefálico hasta las astas posteriores de la médula espinal se vuelve hiperalgésica en condiciones de DN, debido a los procesos epigenéticos que tienen lugar en el rafe magnus y otros mecanismos. En la hiperalgnesia inducida por 5HT interviene la activación de los receptores 5-HT₃, que contrarrestan la actividad analgésica de los receptores 5-HT₇. Las mediciones de la ocupación objetivo en ratones mostraron que 10 mg/kg de vortioxetina (la dosis empleada en este estudio) casi satura los receptores 5-HT₃ y el SERT, pero recluta solamente entre el 20% y el 30% de los receptores 5-HT₇³². Así, en condiciones de hiperactividad serotoninérgica, como

sucede en el DN, la vortioxetina antagonizará eficazmente los receptores 5-HT₃, dejando desocupados la gran mayoría de los receptores 5-HT₇ y, por lo tanto, disponibles para ser activados por la 5HT. Partiendo de estos resultados, podríamos augurar que los ISRS podrían ser efectivos como medicamentos analgésicos contra el DN si se combinan con un potente antagonista de los receptores 5-HT₃. Esta interesante hipótesis merece ser investigada más a fondo. Nos sorprendió descubrir que la vortioxetina y la venlafaxina resultaban igualmente eficaces para causar analgesia en el modelo de lesión de constricción crónica en DN a pesar de que el mecanismo de acción de los 2 fármacos sea diferente. No obstante, deben realizarse curvas dosis-respuesta para comparar correctamente las actividades analgésicas de la vortioxetina y la venlafaxina³².

Como los antidepresivos tienen efectos antiinflamatorios intrínsecos, no se puede descartar que la vortioxetina cause analgesia al restringir la neuroinflamación asociada al DN⁴⁹. Sin embargo, ninguno de los antidepresivos utilizados en el primer estudio preclínico causó analgesia en el modelo de dolor inflamatorio crónico, lo cual respalda la hipótesis de que los mecanismos moleculares y trans-sinápticos que existen en la sensibilización nociceptiva en el dolor inflamatorio y neuropático son diferentes³².

Esta revisión presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de una revisión exhaustiva y descriptiva, no sistemática, con baja calidad metodológica y, por tanto, expuesta a elevado riesgo de sesgo a favor de vortioxetina. En segundo lugar, el núcleo de la revisión descansa sobre 2 estudios clínicos realizados sobre una entidad que no es prototípica de DN, como es el SBU. Lo deseable serían ensayos clínicos llevados a cabo en un tipo de DN más frecuente y mejor definido (como son la neuropatía diabética, neuropatía inducida por quimioterapia, neuralgia postherpética o radiculopatía crónica); siendo el mismo grupo investigador el autor de estos 2 ensayos clínicos. Esto, unido a lo anterior, no hace más que agrandar el riesgo de sesgo. No obstante, se aportan estudios preclínicos bien diseñados (en cuanto a modelos de lesión y respuestas observadas en animales de experimentación) sobre la utilidad de vortioxetina en diferentes modelos experimentales de DN.

Por otro lado, esta revisión plantea una hipótesis atractiva y con un fármaco con un perfil favorable de tolerancia y efectos adversos, en un campo en el que las alternativas farmacológicas son frecuentemente mal toleradas; son precisamente hipótesis como esta las que ayudan a cambiar los paradigmas con los que avanza la ciencia.

Conclusiones

Los datos presentados en modelos preclínicos indican que la vortioxetina puede potenciar los recursos terapéuticos de los pacientes afectados por una depresión grave asociada a un DN comórbido. Si se confirma en estudios clínicos (hasta la fecha solo hay datos publicados en pacientes con SBU), la actividad analgésica de la vortioxetina será especialmente útil para los pacientes con disfunción cognitiva en los que el fármaco presenta una mayor eficacia que el resto de los antidepresivos. Otra ventaja es el buen perfil de seguridad y tolerabilidad de la vortioxetina, que no causa aumentos significativos de peso ni disfunciones sexuales (a diferencia de

los ISRS) ni efectos cardiovasculares nocivos (a diferencia de los IRSN)^{45,50}. Por tanto, el efecto analgésico de la vortioxetina en modelos preclínicos allana el camino para realizar estudios clínicos en modelos de DN en los que la vortioxetina se compare con los antidepresivos de referencia para tratar este tipo de dolor.

Conflicto de intereses

Declaramos la no existencia de conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Treede RD, Jensen TS, Campbell JN, Cruccu G, Dostrovsky JO, Griffin JW, et al. Neuropathic pain: Redefinition and a grading system for clinical and research purposes. *Neurology*. 2008;70:1630–5.
2. Taylor RS. Epidemiology of refractory neuropathic pain. *Pain Pract*. 2006;6:22–6.
3. Koleva D, Krulichova I, Bertolini G, Caimi V, Garattini L. Pain in primary care: An Italian survey. *Eur Public Health*. 2005;15:475–9.
4. Van Hecke O, Austin SK, Khan RA, Smith BH, Torrance N. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies. *Pain*. 2014;155:654–62.
5. Finnerup NB, Otto M, McQuay HJ, Jensen TS, Sindrup SH. Algorithm for neuropathic pain treatment: An evidence based proposal. *Pain*. 2005;118:289–305.
6. Gerrits MM, van Oppen P, van Marwijk HW, Penninx BW, van der Horst HE. Pain and the onset of depressive and anxiety disorders. *Pain*. 2014;155:53–9.
7. Llorca GJ, Muriel C, González-Tablas MM, Díez MA. Relación entre características del dolor crónico y los niveles de depresión. *Rev Soc Esp Dolor*. 2007;1:26–35.
8. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI, Goicoechea García C. Terapias emergentes en desarrollo clínico y nuevas aportaciones en dolor neuropático. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2019;66:324–34.
9. Alcántara Montero A, Ibor Vidal PJ, Alonso Verdugo A, Trillo Calvo E. Actualización en el tratamiento farmacológico del dolor neuropático. *Semergen*. 2019;45:535–45.
10. Vortioxetina MedP EU-FT [Internet] [consultado 1 Ene 2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/113891010/FT_113891010.pdf.
11. 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.
12. Hvenegaard MG, Bang-Andersen B, Pedersen H, Jørgensen M, Püschl 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.
13. European Medicines Agency EMA/699150/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Vortioxetine. Assessment report for an initial marketing authorisation application. 2013 [Internet] [consultado 1 Ene 2021]. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/brintellix-epar-public-assessment-report_en.pdf.
14. 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 (5HT_{1A}, 5HT_{1B}, 5HT_{1D}, 5HT₇ receptors). *CNS Spectr*. 2015;20:93–7.
15. 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.
16. Treadway MT, Waskom ML, Dillon DG, Holmes AJ, Park MTM, 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. Smagin GN, Song D, Budac DP, Waller JA, Li Y, Pehrson AL, et al. Histamine may contribute to vortioxetine's procognitive effects; possibly through an orexigenic mechanism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2016;68:25–30.
 20. Riga MS, Sánchez 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.
 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.
 22. 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.
 23. Spina E, Santoro V. Drug interactions with vortioxetine, a new multimodal antidepressant. *Riv Psichiatr*. 2015;50:210–5.
 24. 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.
 25. Chen G, Lee R, Højer AM, Buchbjerg JK, Serenko M, Zhao Z. Pharmacokinetic drug interactions involving vortioxetine (Lu AA21004), a multimodal antidepressant. *Clin Drug Investig*. 2013;33:727–36.
 26. 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.
 27. Zhuo M. Descending facilitation. *Mol Pain*. 2017;13, 1744806917699212.
 28. Dogrul A, Ossipov MH, Porreca F. Differential mediation of descending pain facilitation and inhibition by spinal 5HT-3 and 5HT-7 receptors. *Brain Res*. 2009;1280:52–9.
 29. Suzuki R, Rygh LJ, Dickenson AH. Bad news from the brain: Descending 5-HT pathways that control spinal pain processing. *Trends Pharmacol Sci*. 2004;25:613–7.
 30. Saarto T, Wiffen PJ. Antidepressants for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD005454.
 31. Leiser SC, Li Y, Pehrson AL, Dale E, Smagin G, Sanchez C. Serotonergic regulation of prefrontal cortical circuitries involved in cognitive processing: A review of individual 5-HT receptor mechanisms and concerted effects of 5-HT receptors exemplified by the multimodal antidepressant vortioxetine. *ACS Chem Neurosci*. 2015;6:970–86.
 32. Zuena AR, Maftei D, Alemà GS, Dal Moro F, Lattanzi R, Casolini P, et al. Multimodal antidepressant vortioxetine causes analgesia in a mouse model of chronic neuropathic pain. *Mol Pain*. 2018;14, 1744806918808987.
 33. Micov AM, Tomić MA, Todorović MB, Vuković MJ, Pecikoza UB, Jasic NI, et al. Vortioxetine reduces pain hypersensitivity and associated depression-like behavior in mice with oxaliplatin-induced neuropathy. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2020;103:109975.
 34. Adamo D, Pecoraro G, Aria M, Favia G, Mignogna MD. Vortioxetine in the treatment of mood disorders associated with burning mouth syndrome: Results of an open-label flexible-dose pilot study. *Pain Med*. 2020;21:185–94.
 35. Adamo D, Pecoraro G, Coppola N, Calabria E, Aria M, Mignogna M. Vortioxetine versus other antidepressants in the treatment of burning mouth syndrome: An open-label randomized trial. *Oral Dis*. 2021;27:1022–41.
 36. Headache Classification Committee of the International Headache Society. The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia*. 2013;33:629–808.
 37. Zakrzewska JM. The burning mouth syndrome remains an enigma. *Pain*. 1995;62:253–7.
 38. Lauria G. Small fibre neuropathies. *Curr Opin Neurol*. 2005;18:591–7.
 39. Hageberg N, Forssell H, Aalto S, Rinne JO, Scheinin H, Taiminen T, et al. Altered dopamine D2 receptor binding in atypical facial pain. *Pain*. 2003;106:43–8.
 40. Holmes A, Christelis N, Arnold C. Depression and chronic pain. *Med J Aust*. 2013;199:517–20.
 41. Alcántara Montero A, Sánchez Carnerero CI. ¿Por qué la depresión empeora el curso y la respuesta al tratamiento en los trastornos neurológicos más frecuentes? Implicaciones en la práctica clínica. *Neurología*. 2020;35:338–40.
 42. Goeldner C, Ballard TM, Knoflach F, Wichmann J, Gatti S, Umbricht D. Cognitive impairment in major depression and the mGlu2 receptor as a therapeutic target. *Neuropharmacology*. 2013;64:337–46.
 43. Alcántara Montero A, González Curado A. ¿Existe evidencia científica para el empleo de venlafaxina en dolor neuropático? *Neurología*. 2020;35:522–30.
 44. Alcántara Montero A. Desvenlafaxina y dolor neuropático: beneficios clínicos adicionales de un inhibidor de la recaptación de serotonina-noradrenalina de segunda generación. *Rev Neurol*. 2017;64:219–26.
 45. Salagre E, Grande I, Solé B, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2018;11:48–59.
 46. Vieta E, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive dysfunction in patients with inadequate response to current antidepressants in major depressive disorder: A short-term, randomized, double-blind, exploratory study versus escitalopram. *J Affect Disord*. 2018;227:803–9.
 47. Baune BT, Brignone M, Larsen KG. A network meta-analysis comparing effects of various antidepressant classes on the Digit Symbol Substitution Test (DSST) as a measure of cognitive dysfunction in patients with major depressive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. 2018;21:97–107.
 48. Riga MS, Teruel-Martí V, Sánchez C, Celada P, Artigas F. Subchronic vortioxetine treatment -but not escitalopram- enhances pyramidal neuron activity in the rat prefrontal cortex. *Neuropharmacology*. 2017;113 Pt A:148–55.
 49. Müller N. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci*. 2017;19:55–63.
 50. 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.