

Vortioxetina para el trastorno de ansiedad generalizada en adultos

Nicolás Meza^{2,3}, Fanny Leyton^{1,3}

¹ Departamento de Pediatría, Cátedra de Psiquiatría Infanto-Juvenil, Escuela de Medicina, Universidad de Valparaíso, Hospital Psiquiátrico del Salvador, Valparaíso, Chile.

² Centro Interdisciplinario de Estudios en Salud (CIESAL), Centro Asociado Cochrane Chile, Universidad de Valparaíso, Viña del Mar, Chile.

³ Proyecto Epistemonikos, Santiago, Chile.

* Autor corresponsal fanny.leyton@uv.cl

Citación Meza N, Leyton F. *Vortioxetina para el trastorno de ansiedad generalizada en adultos*. *Medwave* 2021;21(03):e8171

Doi 10.5867/medwave.2021.03.8171

Fecha de envío 26/11/2019

Fecha de aceptación 05/06/2020

Fecha de publicación 28/04/2021

Origen Este artículo es producto del Epistemonikos Evidence Synthesis Project de la Fundación Epistemonikos, en colaboración con Medwave para su publicación

Tipo de revisión Con revisión por pares sin ciego por parte del equipo metodológico del Centro Evidencia UC Synthesis Project

Declaración de conflictos de intereses Los autores declaran no tener conflictos de intereses con la materia de este artículo.

Palabras clave Generalised anxiety disorder, adults, vortioxetine, Lu AA21004, Epistemonikos, GRADE.

Resumen

Introducción

El tratamiento psicofarmacológico actualmente aceptado para el trastorno de ansiedad generalizada en adultos está asociado a efectos adversos que amenazan su aceptabilidad. En esta línea, se ha propuesto a la vortioxetina como una alternativa con un mejor perfil de efectos adversos en el tratamiento de dicha patología.

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante el cribado de múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas, analizamos los datos de los estudios primarios, realizamos un metanálisis y preparamos una tabla de resumen de los resultados utilizando el método GRADE.

Resultados y conclusiones

Identificamos siete revisiones sistemáticas que en conjunto incluyeron cinco estudios primarios, todos correspondientes a ensayos aleatorizados que evaluaron la efectividad de la vortioxetina en pacientes adultos con trastorno de ansiedad generalizada sin tratamiento actual. Concluimos que no es posible establecer con claridad si la vortioxetina aumenta la respuesta a tratamiento o mejora los síntomas ansiosos, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja. Además, la vortioxetina podría aumentar los efectos adversos (náuseas) (certeza de la evidencia baja).

Problema

El trastorno de ansiedad generalizada es una patología mental frecuente caracterizada por preocupación y ansiedad persistentes ante una amplia diversidad de circunstancias, acompañada de una serie de síntomas físicos y psicológicos [1]. A nivel mundial, el trastorno de ansiedad generalizada implica una importante carga de enfermedad, detrimento en la calidad de vida y aumento de los costos en salud [2].

De acuerdo con las guías de práctica clínica más recientes, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina constituyen la primera línea de tratamiento psicofarmacológico para el trastorno de ansiedad generalizada en adultos [3]. Sin embargo, debido a cuestionamientos a su efectividad y fallas en la adherencia al tratamiento

por distintos efectos adversos asociados [4], es que se han propuesto nuevas estrategias terapéuticas, tales como la vortioxetina.

La vortioxetina es un antidepresivo multimodal recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration* y *European Medicines Agency* para el tratamiento del trastorno depresivo mayor [4]. Su mecanismo de acción—parcialmente dilucidado—, se basaría en la modulación directa de distintos receptores serotoninérgicos y en la inhibición del transportador de serotonina [4]. Si bien existe poca evidencia acerca de su eficacia, se ha señalado a la vortioxetina como una alternativa promisoriosa en el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adultos.

Mensajes clave

- No es posible establecer con claridad si la vortioxetina aumenta la respuesta a tratamiento o si disminuye los síntomas ansiosos, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- Vortioxetina podría aumentar los efectos adversos (náuseas) (certeza de la evidencia baja).

Acerca del conjunto de la evidencia para este problema

<p>Cuál es la evidencia Véase matriz de evidencia en Epistemonikos más abajo.</p>	<p>Encontramos siete revisiones sistemáticas [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11] que en total incluyeron cinco estudios primarios reportados en siete referencias [12], [13], [14], [15], [16], [17], [18], los cuales todos corresponden a ensayos aleatorizados.</p> <p>Uno de los ensayos [18] fue excluido dado que analizó la efectividad de la vortioxetina en trastorno de ansiedad generalizada a largo plazo (<i>i.e.</i>, prevención de recaída), mediante la inclusión de pacientes que ya habían sido tratados con vortioxetina, en una etapa <i>open-label</i>, durante 20 semanas previo al momento de la aleatorización.</p>
<p>Qué tipo de pacientes incluyeron los estudios*</p>	<p>Todos los ensayos [12], [13], [14], [15] incluyeron a pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de trastorno de ansiedad generalizada, según los criterios del <i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Text Revision</i> (DSM-IV-TR), sin tratamiento actual. Cabe señalar, que uno de los ensayos [13] delimitó la edad de inclusión hasta los 65 años.</p> <p>Todos los ensayos [12], [13], [14], [15] incluyeron pacientes con un puntaje mayor o igual a 20 en la <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i> (HAM-A), y con un puntaje mayor o igual a 2 en los dos primeros ítems de la escala (<i>i.e.</i>, ánimo ansioso y tensión).</p> <p>Todos los ensayos incluyeron pacientes con un puntaje total menor o igual a 16 en la <i>Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale</i> [12], [13], [14], [15]</p> <p>En todos los ensayos [12], [13], [14], [15] se excluyeron aquellos pacientes que padecían de otras comorbilidades psiquiátricas y/u otras condiciones médicas severas; pacientes con historia reciente de abuso de sustancias o ideación suicida y pacientes que hayan tenido una respuesta fallida ante algún tratamiento previo basado en inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina o inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, correctamente empleado (<i>i.e.</i>, tiempo y dosis adecuadas) para el episodio ansioso actual.</p>
<p>Qué tipo de intervenciones incluyeron los estudios*</p>	<p>En todos los ensayos [12], [13], [14], [15] se comparó el uso de vortioxetina oral una vez al día contra placebo.</p> <p>Dos ensayos [14], [15] evaluaron la utilización de vortioxetina 5 mg; un ensayo [13] evaluó la utilización de vortioxetina 2,5 mg, 5 mg y 10 mg; y un ensayo [12] evaluó vortioxetina 2,5 mg y 10 mg..</p>

Métodos

Realizamos una búsqueda en Epistemonikos, la mayor base de datos de revisiones sistemáticas en salud, la cual es mantenida mediante búsquedas en múltiples fuentes de información, incluyendo MEDLINE, EMBASE, Cochrane, entre otras. Extrajimos los datos desde las revisiones identificadas y analizamos los datos de los estudios primarios. Con esta información, generamos un resumen estructurado denominado FRISBEE (*Friendly Summaries of Body of Evidence using* Epistemonikos), siguiendo un formato preestablecido, que incluye mensajes clave, un resumen del conjunto de evidencia (presentado como matriz de evidencia en Epistemonikos), metanálisis del total de los estudios cuando sea posible, una tabla de resumen de resultados con el método GRADE y una sección de otras consideraciones para la toma de decisión.

<p>Qué tipo de desenlaces midieron</p>	<p>Los ensayos reportaron múltiples desenlaces, los cuales fueron agrupados por las revisiones sistemáticas de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Respuesta a tratamiento (definida como una reducción mayor o igual al 50% del puntaje total obtenido en la <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i> inicialmente). • Remisión (definida como un puntaje total menor o igual a 7 obtenido en la <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i> al final del seguimiento). • Síntomas ansiosos (definido como el cambio del puntaje total obtenido inicialmente en la <i>Hamilton Anxiety Rating Scale</i> al final del seguimiento). • Efectos adversos (náuseas*). <p>El seguimiento de todos los ensayos fue de ocho semanas [12], [13], [14], [15].</p> <p>*Se consideró «náuseas» para el desenlace «efectos adversos» debido que los datos fueron insuficientes para el recuento total de efectos adversos.</p>
--	--

* La información sobre los estudios primarios es extraída desde las revisiones sistemáticas identificadas, no directamente desde los estudios, a menos que se especifique lo contrario.

Resumen de los resultados

La información sobre los efectos de la vortioxetina en trastorno de ansiedad generalizada en adultos está basada en dos ensayos aleatorizados [12], [13] que evaluaron el uso de vortioxetina 10 mg al día, los que incluyeron a 1238 pacientes en total. Dos estudios fueron excluidos del análisis de resultados [14], [15] debido a que evaluaron una dosis distinta (5 mg al día) a la considerada de interés clínico.

Ambos ensayos [12], [13] midieron los desenlaces respuesta a tratamiento (602 pacientes), efectos adversos (náuseas) (616 pacientes) y síntomas ansiosos (602 pacientes), comparando vortioxetina en una dosis de 10 mg al día contra placebo en trastorno de ansiedad generalizada en adultos. Es importante destacar que ninguna revisión sistemática permitió la extracción de datos que pudieran ser incorporados a un metanálisis para el desenlace remisión.

El resumen de los resultados es el siguiente:

- No es posible establecer con claridad si la vortioxetina aumenta la respuesta a tratamiento o si disminuye los síntomas ansiosos, debido a que la certeza de la evidencia existente ha sido evaluada como muy baja.
- Vortioxetina podría aumentar las náuseas (certeza de la evidencia baja).

Vortioxetina para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adultos				
Pacientes	Pacientes adultos con trastorno de ansiedad generalizada			
Intervención	Vortioxetina 10 mg al día			
Comparación	Placebo			
Desenlaces	Efecto absoluto*		Efecto relativo (IC 95%)	Certeza de la evidencia (GRADE)
	SIN vortioxetina	CON vortioxetina		
	Diferencia: pacientes por 1000			
Respuesta a tratamiento	421 por 1000	433 por 1000	RR 1,03 (0,86 a 1,24)	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
	Diferencia: 12 más (Margen de error: 59 menos a 100 más)			
Efectos adversos (náuseas)	130 por 1000	288 por 1000	RR 2,22 (1,56 a 3,17)	⊕⊕○○ ^{1,2} Baja
	Diferencia: 158 más (Margen de error: 73 a 282 más)			
Síntomas ansiosos	11,17 puntos	10,56 puntos	--	⊕○○○ ^{1,2,3} Muy baja
	DM: 0,61 menos (Margen de error: 1,15 menos a 1,16 más)			

Margen de error: Intervalo de confianza del 95% (IC 95%).
RR: Riesgo relativo.
DM: Diferencia de medias.
GRADE: Grados de evidencia del GRADE *Working Group* (ver más adelante).

*El riesgo **SIN vortioxetina** están basados en los riesgos/promedio del grupo control en los estudios. El riesgo/promedio **CON vortioxetina** (y su margen de error) está calculado a partir del efecto relativo (y su margen de error).

¹ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por riesgo de sesgo indeterminado en los dominios de «datos incompletos en los resultados» en todos los estudios.
² Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por evidencia indirecta, ya que para este desenlace se analizó la ocurrencia de «náuseas» en lugar del recuento total de efectos adversos (debido a falta de datos). Cabe señalar que ningún ensayo comparó a la vortioxetina con la intervención actualmente aceptada (o alguno de sus componentes) para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adultos (*e.g.*, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores la recaptación de serotonina y noradrenalina, psicoterapia, entre otros). En lugar de ello, todos los estudios compararon vortioxetina contra placebo.
³ Se disminuyó un nivel de certeza de evidencia por imprecisión en los estudios, debido a que cada extremo del intervalo de confianza conlleva un efecto diferente.

Siga el enlace para acceder a la versión interactiva de esta tabla ([Interactive Summary of Findings – iSoF](#))

Acerca de la certeza de la evidencia (GRADE)*

⊕⊕⊕⊕

Alta: La investigación entrega una muy buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es baja.

⊕⊕⊕○

Moderada: La investigación entrega una buena indicación del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es moderada.

⊕⊕○○

Baja: La investigación entrega alguna indicación del efecto probable. Sin embargo, la probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es alta.

⊕○○○

Muy baja: La investigación no entrega una estimación confiable del efecto probable. La probabilidad de que el efecto sea sustancialmente distinto† es muy alta.

*Esto es también denominado 'calidad de la evidencia' o 'confianza en los estimadores del efecto'.

†Sustancialmente distinto = una diferencia suficientemente grande como para afectar la decisión

Otras consideraciones para la toma de decisión

A quién se aplica y a quién no se aplica esta evidencia

Los hallazgos de este resumen se aplican a pacientes adultos que cursan con trastorno de ansiedad generalizada y que no hayan recibido un tratamiento previo para el episodio ansioso actual.

La evidencia presentada no aplica a pacientes con comorbilidades psiquiátricas (*e.g.*, trastornos psicóticos, trastorno afectivo bipolar, entre otros), cuadros médicos graves (*e.g.*, trastornos neurológicos severos, entre otros), con riesgo suicida considerable (*i.e.*, ideación o intento suicida) o con historia de abuso de sustancias.

Sobre los desenlaces incluidos en este resumen

Según el juicio de los autores, este resumen abarca desenlaces críticos para la toma de decisiones en salud (tales como la respuesta a tratamiento o cambios en la sintomatología ansiosa), lo que es reafirmado por dos reportes [19], [20] incluidos en la plataforma *Core Outcome Measures in Effectiveness Trials initiative* (COMET).

No obstante, según los mismos estudios [19], [20], se hacen necesarias nuevas exploraciones que consideren efectos adversos clínicamente relevantes (tales como la disfunción sexual o el aumento de la masa corporal), y el funcionamiento social y/u ocupacional de los pacientes.

Balance riesgo/beneficio y certeza de la evidencia

No es posible hacer un adecuado balance riesgo/beneficio debido a la incertidumbre existente en relación a la disminución de síntomas ansiosos y al aumento de los efectos adversos asociados a vortioxetina. En efecto, la evidencia en torno a los efectos adversos asociados a vortioxetina es controvertida.

Entre los efectos adversos más frecuentemente informados por los ensayos aleatorizados incluidos en este resumen, se hallan: náuseas, boca seca, diarrea, constipación, anorexia, cefalea, mareos, somnolencia, vómitos, entre otros.

Consideraciones de recursos

Ninguno de los estudios incluidos realizó un análisis de costo-efectividad. No obstante, la vortioxetina, en comparación a los anti-depresivos de primera línea para el tratamiento del trastorno de ansiedad generalizada en adultos, es un fármaco de costo elevado, por lo que su uso implicaría un gasto de recursos considerable.

Sin embargo, la implementación de esta alternativa carece de respaldo mientras no se tenga mayor certeza de la evidencia de su efectividad y aceptabilidad.

Qué piensan los pacientes y sus tratantes

Enfrentados a la evidencia existente, la mayoría de los pacientes y tratantes, a juicio de los autores de este resumen, debería inclinarse en contra del uso de vortioxetina en pacientes con trastorno de ansiedad generalizada, considerando la incertidumbre de la evidencia existente y los altos costos asociados al tratamiento.

Sin embargo, es importante que la decisión se realice de manera informada en conjunto con el paciente, ya que un punto que es prioritario bajo la perspectiva de los pacientes usuarios de antidepresivos, es encontrar un fármaco con consecuencias adversas mínimas para la salud. En el caso de los fármacos de primera línea para el trastorno de ansiedad generalizada en adultos, los pacientes manifiestan mucha preocupación en torno a la disfunción sexual y al aumento de peso [21]. En este sentido, resulta atractivo que existan opciones terapéuticas que prometen otro perfil de efectos adversos, tales como la vortioxetina.

Diferencias entre este resumen y otras fuentes

Detectamos algunas discrepancias en las conclusiones de las revisiones sistemáticas identificadas en nuestra búsqueda [5], [6], [7], [8], [9], [10], [11], pese a incluir los mismos estudios primarios. Esto podría estar explicado por la existencia de errores metodológicos en la confección de dichas revisiones, presuntamente en la extracción de datos. En esta línea, se hacen necesarias nuevas revisiones sistemáticas correctamente elaboradas, además de nuevos ensayos aleatorizados que comparen la intervención contra la primera línea de tratamiento.

Las guías de práctica clínica canadienses [3] sugieren la vortioxetina como una alternativa de segunda línea para el tratamiento psicofarmacológico del trastorno de ansiedad generalizada en adultos. Mientras que en la guía alemana [22] y la del *National Institute for Health and Care Excellence* [23] no se recomienda su uso.

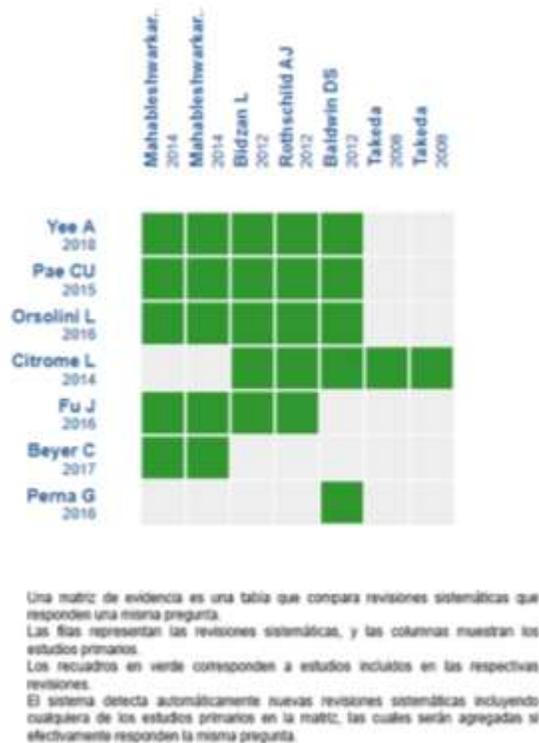
¿Puede que cambie esta información en el futuro?

Es altamente probable que la información entregada por este resumen cambie con futuros ensayos, debido a los niveles de certeza de la evidencia existente.

No encontramos revisiones sistemáticas o ensayos aleatorizados en curso en PROSPERO ni en *ClinicalTrials.gov*, respectivamente.

Cómo realizamos este resumen

Mediante métodos automatizados y colaborativos recopilamos toda la evidencia relevante para la pregunta de interés y la presentamos en una matriz de evidencia.



Siga el enlace para acceder a la **versión interactiva**: [Vortioxetina para el trastorno de ansiedad generalizada en adultos](#).

Notas

Si con posterioridad a la publicación de este resumen se publican nuevas revisiones sistemáticas sobre este tema, en la parte superior de la matriz se mostrará un aviso de “nueva evidencia”. Si bien el proyecto contempla la actualización periódica de estos resúmenes, los usuarios están invitados a comentar en la página web de *Medwave* o contactar a los autores mediante correo electrónico si creen que hay evidencia que motive una actualización más precoz.

Luego de crear una cuenta en Epistemonikos, al guardar las matrices recibirá notificaciones automáticas cada vez que exista nueva evidencia que potencialmente responda a esta pregunta.

Este artículo es parte del proyecto síntesis de evidencia de Epistemonikos. Se elabora con una metodología preestablecida, siguiendo rigurosos estándares metodológicos y proceso de revisión por pares interno. Cada uno de estos artículos corresponde a un resumen, denominado FRISBEE (*Friendly Summary of Body of Evidence using Epistemonikos*), cuyo principal objetivo es sintetizar el conjunto de evidencia de una pregunta específica, en un formato amigable a los profesionales clínicos. Sus principales recursos se basan en la matriz de evidencia de Epistemonikos y análisis de resultados usando metodología GRADE. Mayores detalles de los métodos para elaborar este FRISBEE están descritos aquí:

<http://dx.doi.org/10.5867/medwave.2014.06.5997>

La Fundación Epistemonikos es una organización que busca acercar la información a quienes toman decisiones en salud, mediante el uso de tecnologías. Su principal desarrollo es la base de datos Epistemonikos.

www.epistemonikos.org

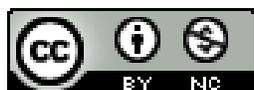
Referencias

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-5. 5th Edition. Washington (DC): American Psychiatric Association, 2013

2. Goorden M, Muntingh A, van Marwijk H, Spinhoven P, Adèr H, van Balkom A, et al. Cost utility analysis of a collaborative stepped care intervention for panic and generalized anxiety disorders in primary care. *J Psychosom Res.* 2014 Jul;77(1):57-63. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.04.005. Epub 2014 Apr 26. PubMed PMID: 24913343.
3. Katzman MA, Bleau P, Blier P, et al. Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders. *BMC Psychiatry* 2014;14 Suppl 1:S1. doi: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1.
4. Koesters M, Ostuzzi G, Guaiana G, Breilmann J, Barbui C. Vortioxetine for depression in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Jul 5;7:CD011520. doi: 10.1002/14651858.CD011520.pub2. Review. PubMed PMID: 28677828.
5. Yee A, Ng CG, Seng LH. Vortioxetine Treatment for Anxiety Disorder: A Meta-Analysis Study. *Curr Drug Targets.* 2018;19(12):1412-1423. doi: 10.2174/1389450118666171117131151. PubMed PMID: 29149828.
6. Fu J, Peng L, Li X. The efficacy and safety of multiple doses of vortioxetine for generalized anxiety disorder: a meta-analysis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2016 Apr 19;12:951-9. doi: 10.2147/NDT.S104050. eCollection 2016. PubMed PMID: 27143896; PubMed Central PMCID: PMC4844447.
7. Orsolini L, Tomasetti C, Valchera A, Iasevoli F, Buonaguro EF, Vellante F, et al. New advances in the treatment of generalized anxiety disorder: the multimodal antidepressant vortioxetine. *Expert Rev Neurother.* 2016 May;16(5):483-95. doi: 10.1586/14737175.2016.1173545. Epub 2016 Apr 18. Review. PubMed PMID: 27050932.
8. Pae CU, Wang SM, Han C, Lee SJ, Patkar AA, Masand PS, et al. Vortioxetine, a multimodal antidepressant for generalized anxiety disorder: a systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res.* 2015 May;64:88-98. doi: 10.1016/j.jpsychores.2015.02.017. Epub 2015 Mar 11. Review. PubMed PMID: 25851751.
9. Beyer C, Cappetta K, Johnson JA, Bloch MH. Meta-analysis: Risk of hyperhidrosis with second-generation antidepressants. *Depress Anxiety.* 2017 Dec;34(12):1134-1146. doi: 10.1002/da.22680. Epub 2017 Sep 7. PubMed PMID: 28881483.
10. Perna G, Alciati A, Riva A, Micieli W, Caldirola D. Long-Term Pharmacological Treatments of Anxiety Disorders: An Updated Systematic Review. *Curr Psychiatry Rep.* 2016 Mar;18(3):23. doi: 10.1007/s11920-016-0668-3. Review. PubMed PMID: 26830881.
11. Citrome L. Vortioxetine for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract.* 2014 Jan;68(1):60-82. doi: 10.1111/ijcp.12350. Epub 2013 Oct 25. Review. PubMed PMID: 24165478.
12. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Serenko M, Chen Y. A randomized, double-blind, fixed-dose study comparing the efficacy and tolerability of vortioxetine 2.5 and 10 mg in acute treatment of adults with generalized anxiety disorder. *Hum Psychopharmacol.* 2014 Jan;29(1):64-72. doi: 10.1002/hup.2371. PubMed PMID: 24424707.
13. Mahableshwarkar AR, Jacobsen PL, Chen Y, Simon JS. A randomised, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced study of the efficacy and tolerability of vortioxetine in the acute treatment of adults with generalised anxiety disorder. *Int J Clin Pract.* 2014 Jan;68(1):49-59. doi: 10.1111/ijcp.12328. PubMed PMID: 24341301.
14. Bidzan L, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) in generalized anxiety disorder: results of an 8-week, multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012 Dec;22(12):847-57. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.07.012. Epub 2012 Aug 14. PubMed PMID: 22898365.
15. Rothschild AJ, Mahableshwarkar AR, Jacobsen P, Yan M, Sheehan DV. Vortioxetine (Lu AA21004) 5 mg in generalized anxiety disorder: results of an 8-week randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in the United States. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012 Dec;22(12):858-66. doi: 10.1016/j.euroneuro.2012.07.011. Epub 2012 Aug 15. PubMed PMID: 22901736.
16. Takeda. (2008). Efficacy of Vortioxetine (Lu AA21004) in Treating Generalized Anxiety Disorder. *Clinicaltrials.Gov.*
17. Takeda. (2008). Study of Efficacy and Safety of Vortioxetine (Lu AA21004) in Treating Generalized Anxiety Disorder. *Clinicaltrials.Gov.*
18. Baldwin DS, Loft H, Florea I. Lu AA21004, a multimodal psychotropic agent, in the prevention of relapse in adult patients with generalized anxiety disorder. *Int Clin Psychopharmacol.* 2012 Jul;27(4):197-207. doi: 10.1097/YIC.0b013e3283530ad7. PubMed PMID: 22475889.
19. Eiring Ø, Landmark BF, Aas E, Salkeld G, Nylenna M, Nytrøen K. What matters to patients? A systematic review of preferences for medication-associated outcomes in mental disorders. *BMJ Open.* 2015 Apr 8;5(4):e007848. doi: 10.1136/bmjopen-2015-007848. Review. PubMed PMID: 25854979; PubMed Central PMCID: PMC4390680.
20. Obbarius A, van Maasackers L, Baer L, Clark DM, Crocker AG, de Beurs E, et al. Standardization of health outcomes assessment for depression and anxiety: recommendations from the ICHOM Depression and Anxiety Working Group. *Qual Life Res.* 2017 Dec;26(12):3211-3225. doi: 10.1007/s11136-017-1659-5. Epub 2017 Aug 7. PubMed PMID: 28786017; PubMed Central PMCID: PMC5681977.
21. Gibson K, Cartwright C, Read J. 'In my life antidepressants have been...': a qualitative analysis of users' diverse experiences with antidepressants. *BMC Psychiatry.* 2016 May 11;16:135. doi: 10.1186/s12888-016-0844-3. PubMed PMID: 27165309; PubMed Central PMCID: PMC4863327.
22. Bandelow B, Lichte T, Rudolf S, Wiltink J, Beutel ME. The German guidelines for the treatment of anxiety disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci.* 2015 Aug;265(5):363-73. doi: 10.1007/s00406-014-0563-z. Epub 2014 Nov 18. Review. PubMed PMID: 25404200.
23. National Institute for Health and Clinical Excellence. Generalised anxiety disorder and panic disorder (with or without agoraphobia) in adults: management (CG113). London: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2011.

Correspondencia a

Centro Evidencia UC
Pontificia Universidad Católica de Chile
Diagonal Paraguay 476
Santiago
Chile



Esta obra de Medwave está bajo una licencia Creative Commons Atribución-No Comercial 3.0 Unported. Esta licencia permite el uso, distribución y reproducción del artículo en cualquier medio, siempre y cuando se otorgue el crédito correspondiente al autor del artículo y al medio en que se publica, en este caso, Medwave.