



DETERIORO COGNITIVO Y FUNCIONALIDAD EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (TDM)

PARTE 1

DR. ALVANO, SEBASTIÁN

• Médico Diploma de Honor
(Universidad de Buenos Aires -UBA).

• Médico Psiquiatra Universitario (UBA).
Psicoterapeuta

• Co fundador, Director y Profesor Estable
de la Maestría en Psiconeurofarmacología
de la Universidad Favaloro (UF).

• Docente adscripto, Depto. de Farmacología
- Facultad de Medicina, UBA

• Miembro del Comité Consultor del Instituto
Superior de Formación de Postgrado de la
Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA)


• Fellow of the American Psychiatric
Association (APA).

• Fellow of the International College
of Neuropsychopharmacology (CINP)

• Presidente Honorario y Miembro
del Consejo Asesor Permanente
de la Asociación de Psicofarmacología
y Neurociencia Argentina (APNA).

• <http://sebastianalvano.com.ar>





DETERIORO COGNITIVO Y FUNCIONALIDAD EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (TDM)

INTRODUCCIÓN

Este trabajo, el cual será dividido en dos partes, está basado en la conferencia dictada por el Profesor Roger McIntyre el 18 de mayo de 2019 en el Hotel Hilton de San Francisco, California. El Profesor Roger McIntyre se desempeña, entre otros cargos, como profesor de Psiquiatría y Farmacología de la Universidad de Toronto, Canadá. Es también jefe de la Unidad de Psicofarmacología de los Trastornos del Estado de Ánimo en el área de salud de la misma Universidad.

Para la sinopsis que desarrollaremos en este primer artículo, “**Deterioro cognitivo y funcionalidad en el Trastorno Depresivo Mayor (TDM)**”, tomaremos una vasta bibliografía, referida al finalizar el texto.



Deterioro cognitivo en la depresión mayor

Los pacientes con **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** presentan alteraciones cognitivas, como deterioro de la atención, de la memoria de trabajo y de la función ejecutiva, incluyendo la planificación de problemas y tareas. En estos pacientes, los problemas de memoria son secundarios a las disfunciones atencionales y reflejan la incapacidad para concentrarse. Los pacientes deprimidos también muestran impedimentos de las funciones ejecutivas; su exploración a través de las técnicas de imagen cerebral ha permitido recientemente formular algunas hipótesis sobre la posible participación de diferentes áreas del cerebro en el **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)**. Dicho desorden puede afectar la capacidad de pensar, concentrarse, razonar, recordar, así como también tomar decisiones y formular ideas.

En 2011, Seth G. Disner y Aaron Beck integraron el modelo cognitivo de Beck de depresión con estudios de neuroimágenes y de biología celular, en que se examinaron los mecanismos neuronales subyacentes a la depresión. Según el modelo de Beck de depresión, la adquisición y el procesamiento de información sesgada tiene un papel primordial en el desarrollo y mantenimiento de depresión.

Los eventos adversos que ocurren en etapas tempranas de la vida pueden conducir al desarrollo de esquemas depresivos, caracterizados generalmente por creencias autorreferenciales negativas. Estos esquemas latentes (*representaciones almacenadas de estímulos, ideas o experiencias*) pueden activarse por factores estresantes posteriores. Una vez activados, confieren vulnerabilidad para la depresión.

La alteración comienza con una atención sesgada. En las personas con depresión, existe un sesgo atencional en estímulos tristes. La incapacidad de prestar atención a las señales emocionales adecuadas es un hecho fundamental en el modelo cognitivo de Beck.

Los estímulos emocionales internos o externos serán procesados con base en esta atención sesgada, desarrollando un esquema cognitivo con sesgo de la atención, de la memoria y del procesamiento emocional; así se constituye la conocida tríada cognitiva negativa con pensamientos autorreferenciales negativos sobre uno mismo, el entorno personal y el futuro ⁽¹⁾⁽²⁾.

Las disfunciones cognitivas generalmente se evalúan mediante un examen neuropsicológico, que incluye una entrevista sobre los antecedentes y la situación actual del paciente, una observación conductual y la administración de una batería de pruebas neuropsicológicas. Los datos obtenidos son útiles tanto para planificar el tratamiento como para evaluar su eficacia.

Además, sirven para diferenciar los déficit que dependen del estado del paciente de aquellos que pueden estar relacionados con rasgos o marcadores de vulnerabilidad del trastorno. Los pacientes con **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** muestran particularmente dificultades con las tareas de memoria, que requieren un esfuerzo sostenido.

En relación con la evaluación de la memoria a corto plazo en estos pacientes, algunos estudios informaron un deterioro mínimo, mientras que otros describieron problemas significativos ⁽³⁾⁽⁴⁾. Estos problemas serían

secundarios a las otras disfunciones, como el déficit de atención, la interferencia cognitiva, los esquemas negativos, la falta de motivación y la iniciativa cognitiva deteriorada ⁽⁵⁾⁽⁶⁾.

Los pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) presentan una disminución de la capacidad de adquirir nueva información, sin una reducción en la capacidad de retenerla, debido a que con frecuencia se acompañan de pensamientos intrusivos, irrelevantes y/o pesimistas que disminuyen la memoria ⁽⁷⁾⁽⁸⁾⁽⁹⁾⁽¹⁰⁾.

Las alteraciones ejecutivas que presentan estos pacientes están involucradas en el manejo de situaciones nuevas, ya que implican la planificación o la toma de decisiones, e involucran la corrección de errores o la solución de problemas.

Diferentes estudios han demostrado que los pacientes jóvenes con **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** muestran déficit en algunos componentes del funcionamiento ejecutivo, como la atención, la memoria a corto plazo y las habilidades psicomotoras, mientras que los datos

sobre la memoria verbal y sobre las funciones de aprendizaje son controvertidos ^{(11)(12) (13)(14)}.

Por el contrario, en los pacientes de edad avanzada, las dificultades de memoria pueden ser la principal queja y pueden confundirse con signos tempranos de una demencia (*"pseudodemencia"*). Además, presentan otras alteraciones de las funciones ejecutivas, en particular el deterioro en la planificación, la secuenciación, la organización y la abstracción, a veces asociado con recaídas y recurrencias del **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** ⁽¹⁵⁾.

El deterioro cognitivo en pacientes mayores, a diferencia de aquellos de inicio temprano, puede mostrar diferencias significativas, ya que estos últimos pueden sufrir predominantemente deterioro de la memoria episódica. Aquellos con inicio tardío pueden mostrar reducción de la función ejecutiva y de la velocidad de procesamiento ⁽¹⁶⁾. Sin embargo, un estudio de 2006 describe que, en pacientes jóvenes con **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)**, algunas disfunciones cognitivas, particularmente en el funcionamiento ejecutivo, el aprendizaje verbal y la memoria persisten luego de la remisión y pueden representar un marcador de rasgo del trastorno.





Disfunción cognitiva y funcionalidad

En el **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** el deterioro funcional es una de las principales consecuencias ⁽¹⁷⁾⁽¹⁸⁾. En estos pacientes se deterioran particularmente su capacidad para trabajar y la productividad laboral ^{(19)(20)(21)(22) (23)}.

Es ampliamente conocido el impacto que tiene en todo el mundo la depresión en el ámbito laboral ⁽²⁴⁾.

La Organización Mundial de la Salud (*OMS*) publicó, el 30 de marzo del 2017, que la depresión es, en la actualidad, la principal causa de problemas de salud y de discapacidad en todo el mundo. Según las últimas estimaciones de este organismo, más de 300.000 de personas en el mundo viven con depresión ⁽²⁵⁾⁽²⁶⁾.

El **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** produce importantes costos para los sistemas de salud, incluyendo costos indirectos por ausentismo y, especialmente, por pérdida de productividad⁽²⁷⁾.

Un estudio de 2016, que evaluó a cerca de **1 millón de canadienses** entre **15-65 años**, que estaban empleados y sufrieron un episodio depresivo en el 2012 dió el siguiente informe:

17%	Funcionaba completamente en el trabajo	23%	No pudo trabajar debido a su depresión
20%	Trabajó a tiempo parcial debido a su depresión	40%	Trabajó a tiempo completo, pero con un funcionamiento reducido

Las guías canadienses (Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments, CANMAT) de 2016 consideran que la recuperación de la depresión implica tanto el alivio de los síntomas como la mejora del funcionamiento⁽²⁹⁾.

El deterioro funcional puede persistir en pacientes con **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)**, incluso después de la remisión de los síntomas del estado de ánimo ⁽¹⁸⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾. Asimismo, el deterioro funcional residual ha sido asociado con un mayor riesgo de recaída y con recurrencia de depresión ⁽³²⁾⁽³³⁾.

Al igual que el deterioro funcional, la disfunción cognitiva puede persistir mas allá de la remisión de los síntomas depresivos; existiendo una correlación entre ambos déficit ⁽³⁴⁾⁽³⁵⁾.

La relevancia clínica de los síntomas cognitivos y su correlación con la discapacidad laboral ha sido bien documentada en el **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** ⁽³⁶⁾⁽³⁷⁾⁽³⁸⁾. Al ser comparados con la gravedad de la depresión, los síntomas cognitivos han demostrado un mayor impacto en el funcionamiento laboral de estos pacientes ⁽³⁹⁾. El tratamiento de los síntomas cognitivos resulta clave para lograr la recuperación funcional en el **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)**.

La **vortioxetina** es un antidepresivo multimodal serotoninérgico aprobado para el tratamiento de **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** en adultos, que actúa como inhibidor del transportador de serotonina, así como también a través de la modulación de múltiples subtipos de receptores de serotonina ⁽⁴⁰⁾⁽⁴¹⁾⁽⁴²⁾.

Se ha demostrado que la **vortioxetina** es efectiva no solo para el tratamiento de **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)**, sino también para mejorar los síntomas cognitivos en pacientes con depresión ⁽⁴³⁾⁽⁴⁴⁾⁽⁴⁵⁾⁽⁴⁶⁾⁽⁴⁷⁾⁽⁴⁸⁾⁽⁴⁹⁾⁽⁵⁰⁾⁽⁵¹⁾⁽⁵²⁾.



En un metaanálisis (17 estudios, $N = 3653$) que revisó los efectos cognitivos de los antidepresivos basados en pruebas neuropsicológicas, la **vortioxetina** tuvo los mayores efectos sobre la velocidad de procesamiento, el control ejecutivo y el control cognitivo ⁽⁵³⁾.

Otro metanálisis reciente (Florea, 2017) realizado en pacientes con **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)**, demostró la eficacia de la **vortioxetina** en mejorar el funcionamiento general y la remisión funcional, evaluados por la Escala de Discapacidad de Sheehan (SDS) ⁽⁵⁴⁾.

Dadas estas propiedades, las guías **CANMAT 2016** se refieren a la **vortioxetina** como la droga que presenta nivel de evidencia 1 en **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** asociado con síntomas cognitivos, además de mencionarla entre los antidepresivos de 1.ª línea de recomendación ⁽⁵⁵⁾.

El **AtWorRC** (*Assessment in Work productivity and the Relationship with Cognitive symptoms/Evaluación de la productividad laboral y la relación con los síntomas cognitivos*) es un estudio intervencionista, abierto, del mundo real ($n = 199$), diseñado con el objetivo de examinar la asociación entre síntomas cognitivos y productividad laboral en pacientes canadienses con **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** (Chokka et al., 2019).

El análisis de este estudio demostró una asociación estadísticamente significativa entre las mejoras en los síntomas cognitivos en pacientes con **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** y la productividad laboral. En dicho estudio, los pacientes con **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** recibieron **vortioxetina** en dosis flexibles (10-20 mg/día) y fueron evaluados durante 52 semanas en visitas que emulaban un entorno de la vida real. La correlación entre los cambios en los síntomas cognitivos informados por el paciente y la productividad en el lugar de trabajo se evaluó a las 12 y 52 semanas. Las evaluaciones adicionales incluyeron la gravedad de la depresión, el rendimiento cognitivo y el funcionamiento informado por el paciente.

Como resultado del **AtWorRC** se observaron mejoras estadísticamente significativas en todos los resultados desde el inicio hasta la semana 52 en la población en estudio.

Las tasas de respuesta y remisión fueron del **77%** y del **56%**, respectivamente. Estos resultados demuestran la fuerte asociación entre los síntomas cognitivos y el funcionamiento laboral en un entorno del mundo real, así como también los beneficios a largo plazo del tratamiento con **vortioxetina** en pacientes con **Trastorno Depresivo Mayor (TDM)** asociado con síntomas cognitivos ⁽⁵⁶⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Disner SG, Beevers CG, Haigh EA, Beck AT. Neural mechanisms of the cognitive model of depression. *Nature Review Neurosci* 12:467-477, Aug 2011.
2. Alvano SA. *Trastornos del Estado de Ánimo, de Ansiedad, de Estrés Postraumático y Obsesivo Compulsivo. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos (Segunda Edición, 2019)*. Buenos Aires: Intramed; en prensa.
3. Breslow, R., Kocsis, J., Belkin, B., 1980. Memory deficits in depression, evidence utilizing the Wechsler Memory Scale. *Percept. Mot. Skills* 51, 541-542.
4. Steif, B., Sackeim, H., Portnoy, S., Decina, P., Malitz, S., 1986a. Effects of depression and ECT on short-term visual memory. Abstract of paper presented at the Fourth World Congress of Biological Psychiatry, Philadelphia.
5. Sackeim, H.A., Steif, B.L., 1988. Neuropsychology of depression and mania. In: Georgotas, A., Cancro, R. (Eds.), *Depression and Mania*. Elsevier, New York, NY, pp. 265-289.
6. Ellis, H.C., 1990. Depressive deficits in memory: processing initiative and resource allocation. *J. Exp. Psychol. Gen.* 119, 60-62.
7. Cronholm, B., Ottosson, J.O., 1961. Memory functions in endogenous depression, before and after electroconvulsive therapy. *Arch. Gen. Psychiatry* 5, 193-199.
8. Sternberg, D.E., Jarvik, M.E., 1976. Memory functions in depression: improvement with antidepressant medication. *Arch. Gen. Psychiatry* 33, 219-224.
9. Strömgen, L.S., 1977. The influence of depression on memory. *Acta Psychiatr. Scand.* 56, 109-128.
10. Steif, B.L., Sackeim, H., Portnoy, S., Decina, P., Malitz, S., 1986. Effects of depression and ECT on anterograde memory. *Biol. Psychiatry* 21, 921-930.
11. Savard, R.J., Rey, A.C., Post, R.M., 1980. Halstead-Reitan Category Test in bipolar and unipolar affective disorders: relationship to age and phase of illness. *J. Nerv. Ment. Dis.* 168, 297-304.
12. Mormont, C., 1984. The influence of age and depression on intellectual and memory performances. *Acta psychiatr. Belg.* 84, 127-134.
13. Rubinow, D.R., Post, R.M., Savard, R., Gold, P.W., 1984. Cortisol hypersecretion and cognitive impairment in depression. *Arch. Gen. Psychiatry* 41, 279-283
14. Castaneda, A.E., Tuulio-Henriksson, A., Marttunen, M., Suvisaari, J., Lönqvist, J., 2008. A review on cognitive impairments in depressive and anxiety disorders with a focus on young adults. *J. Affect. Disord.* 106, 1-27.
15. Pisjar, M., Pirtosek, Z., Repovs, G., Grgic, M., 2008. Executive dysfunction in late-onset depression. *Psychiatr. Danub.* 20, 231-235.
16. Herrmann, L.L., Goodwin, G.M., Ebmeier, K.P., 2007. The cognitive neuropsychology of depression in the elderly. *Psychol. Med.* 37, 1693-1702.
17. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2013.
18. IsHak WW, James DM, Mirocha J, et al. Patient-reported functioning in major depressive disorder. *Ther Adv Chronic Dis.* 2016;7(3): 160-169.
19. Beck A, Crain AL, Solberg LI, et al. Severity of depression and magnitude of productivity loss. *Ann Fam Med.* 2011;9(4):305-311.
20. Dewa CS, Thompson AH, Jacobs P. The association of treatment of depressive episodes and work productivity. *Can J Psychiatry.* 2011;56(12):743-750.
21. Jain G, Roy A, Hari Krishnan V, Yu S, Dabbous O, Lawrence C. Patient-reported depression severity measured by the PHQ-9 and impact on work productivity: results from a survey of full-time employees in the United States. *J Occup Environ Med.* 2013;55(3):252-258.
22. Asami Y, Goren A, Okumura Y. Work productivity loss with depression, diagnosed and undiagnosed, among workers in an Internet-based survey conducted in Japan. *J Occup Environ Med.* 2015;57(1):105-110.
23. Uribe JM, Pinto DM, Vecino-Ortiz AI, Gómez-Restrepo C, Rondón M. Presenteeism, absenteeism, and lost work productivity among depressive patients from five cities of Colombia. *Value Health Reg Issues.* 2017;14:15-19.
24. Evans-Lacko S, Knapp M. Global patterns of workplace productivity for people with depression: absenteeism and presenteeism costs across eight diverse countries. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2016;51(11):1525-1537.
25. OMS Día Mundial de la Salud - 7 de abril de 2017. Disponible en: <http://www.who.int/campaigns/world-health-day/2017/es/>, 6 de noviembre del 2017.
26. Alvano SA. *Trastornos del Estado de Ánimo, de Ansiedad, de Estrés Postraumático y Obsesivo Compulsivo. Aspectos neurobiológicos, clínicos y terapéuticos. (Segunda Edición, 2019)*. Buenos Aires: Intramed; en prensa.
27. Mandellia L. et al. High occupational level is associated with poor response to treatment of depression European. *Neuropsychopharmacology* (2016) 26, 1320-1326.
28. Stonebridge C, Sutherland G. *Healthy Brains atWork. Estimating the Impact of Workplace Mental Health Benefits and Programs*. Ottawa, Canada: The Conference Board of Canada; 1 September 2016.
29. Lam RW, McIntosh D, Wang J, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 1. Disease burden and principles of care. *Can J Psychiatry.* 2016;61(9):510-523.
30. Kennedy N, Foy K, Sherazi R, McDonough M, McKeon P. Long-term social functioning after depression treated by psychiatrists: a review. *Bipolar Disord.* 2007;9(1-2):25-37.
31. Trivedi MH, Morris DW, Wisniewski SR, et al. Increase in work productivity of depressed individuals with improvement in depressive symptom severity. *Am J Psychiatry.* 2013;170(6): 633-641.
32. Solomon DA, Leon AC, Endicott J, et al. Psychosocial impairment and recurrence of major depression. *Compr Psychiatry.* 2004;45(6):423-430.
33. Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen WA, Beekman AT. Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatr Scand.* 2010;122(3):184-191.
34. Florea I, et al. The effect of vortioxetine on overall patient functioning in patients with major depressive disorder. *Brain and Behavior.* 2017; 7:e00622.P 1-13
35. Harvey P D. et al. Determination of a clinically important difference and definition of a responder threshold for the UCSD performance-based skills assessment (UPSA) in patients with major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders* 213 (2017) 105-111.
36. Lee RS, Hermens DF, Porter MA, Redobrado-Hodge MA. A meta-analysis of cognitive deficits in first-episode major depressive disorder. *J Affect Disord.* 2012;140(2):113-124.
37. Hasselbalch BJ, Knorr U, Kessing LV. Cognitive impairment in the remitted state of unipolar depressive disorder: a systematic review. *J Affect Disord.* 2011;134 (1-3): 20-31.
38. Knight MJ, Baune BT. Cognitive dysfunction in major depressive disorder. *Curr Opin Psychiatry.* 2018;31(1):26-31.
39. McIntyre RS, Soczynska JZ, Woldeyohannes HO, et al. The impact of cognitive impairment on perceived workforce performance: results from the International Mood Disorders Collaborative Project. *Compr Psychiatry.* 2015;56:279-282.
40. Garnock-Jones KP. Vortioxetine: a review of its use in major depressive disorder. *CNS Drugs.* 2014;28(9):855-874.
41. 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.
42. Alvano SA, Zieher LM, An updated classification of antidepressants: A proposal to simplify treatment. *Personalized Medicine in Psychiatry*, 2019, open access. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.pmp.2019.04.002>
43. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2016;26(6):979-993.
44. Vieta E, Loft H, Florea I. Effectiveness of long-term vortioxetine treatment of patients with major depressive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2017;27(9):877-884.
45. 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(10):1557-1567.
46. Mahableshwarkar AR, Zajacka J, Jacobson W, Chen Y, Keefe RS. 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.
47. Harrison JE, Lophaven S, Olsen CK. Which cognitive domains are improved by treatment with vortioxetine? *Int J Neuropsychopharmacol.* 2016; 19(10): pyw054.
48. 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(10):pyw055.
49. McIntyre RS, Florea I, Tonnoir B, Loft H, Lam RW, Christensen MC. Efficacy of vortioxetine on cognitive functioning in working patients with major depressive disorder. *J Clin Psychiatry.* 2017;78(1): 115-121.
50. Baune BT, Sluth LB, Olsen CK. The effects of vortioxetine on cognitive performance in working patients with major depressive disorder: a short-term, randomized, double-blind, exploratory study. *J Affect Disord.* 2018;229:421-428.
51. Alvano SA. Vortioxetina: revisión de la evidencia disponible. I parte: eficacia de la vortioxetina. Material de información para médicos, Laboratorio Lundbeck, 2017.
52. Alvano SA. Vortioxetina: revisión de la evidencia disponible. II parte: Seguridad y tolerabilidad de la vortioxetina. Estudios controlados aleatorizados (ECA) y estudios abiertos. NNH y LHH. Material de información para médicos, Laboratorio Lundbeck, 2017.
53. Rosenblat JD, Kakar R, McIntyre RS. The cognitive effects of antidepressants in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Int J Neuropsychopharmacol.* 2015;19 (2):pyw082.
54. Florea I, Loft H, Danchenko N, et al. The effect of vortioxetine on overall patient functioning in patients with major depressive disorder. *Brain Behav.* 2017;7(3):e00622.
55. Kennedy SH, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder. *The Canadian Journal of Psychiatry / La Revue Canadienne de Psychiatrie* 2016, Vol. 61 (9) 540-560.
56. Chokka P, Bougie J, Rampakakis E, Proulx J. Assessment in Work productivity and the Relationship with Cognitive symptoms (AtWoRC): primary analysis from a Canadian open-label study of vortioxetine in patients with major depressive disorder (MDD). *CNS Spectr.* In press. doi: 10.1017/S1092852918000913.





Para más información consulte al
Depto. Médico de Lundbeck Argentina S.A.
Tel: (54 11) 48 36 02 80
Dardo Rocha 2858 PB (1642) San Isidro, Bs.As.
www.lundbeck.com.ar