

R

Revisión Sistemática del Impacto de los ISRS en las Funciones Ejecutivas

Alba Pons Gamecho¹ e Idoia Zorrilla Larrainzar²

¹Residencia de Psicología, Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla, España.

²Universidad Internacional de Valencia (VIU). Valencia, España.

Nota de Autor

Alba Pons Gamecho  <https://orcid.org/0000-0002-2533-8548>

Idoia Zorrilla Larrainzar  <https://orcid.org/0000-0003-2110-9243>

Correspondencia relacionada a este artículo deberá dirigirse a Alba Pons Gamecho.
Calle Cuna 20, 2º A, 41004. Sevilla, España. Correo electrónico: albaponsga@gmail.com

Resumen

El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) ha aumentado considerablemente debido a su perfil de bajo riesgo. Este estudio se propuso integrar la evidencia científica sobre su impacto en funciones ejecutivas en población típica, con psicopatologías y con trastornos neuropsicológicos. Se realizó una revisión sistemática, según PRISMA, en las bases de datos *CENTRAL*, *PubMed*, *ScienceDirect*, *Scopus* y *Web of Science*. Se incluyeron 23 ensayos clínicos y aleatorizados, publicados entre enero de 2014 y marzo de 2024, evaluando el riesgo de sesgo con RoB2 y la lista Downs y Black. Los resultados muestran que los ISRS pueden mejorar las funciones ejecutivas en personas con psicopatologías, especialmente sin comorbilidades. En población típica y con trastornos neuropsicológicos, los hallazgos son inconsistentes, sugiriendo una posible relación en U invertida entre serotonina y función cognitiva. Las limitaciones metodológicas observadas exigen cautela en la interpretación y respaldan la necesidad de investigaciones adicionales.

Palabras clave: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, atención, memoria, funciones cognitivas, neuropsicología, psicofarmacología

Systematic Review of the Impact of SSRIs on Executive Functions

Abstract

The growing use of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs), due to their favourable risk profile, necessitates a clearer understanding of their neurocognitive effects. This systematic review aimed to synthesize evidence on the impact of SSRIs on executive functions across typical, psychopathological, and neuropsychopathological populations. Following PRISMA guidelines, 23 randomized and clinical trials, published between January 2014 and March 2024 in English, Spanish and French, were selected from CENTRAL, PubMed, ScienceDirect, Scopus, and Web of Science. Risk of bias was assessed using RoB2 and Downs and Black tools. Results indicate that SSRIs may improve executive and memory functions in individuals with psychopathologies, particularly without comorbidities. On the other hand, findings in healthy and neuropsychopathological populations were inconclusive, suggesting a possible inverted U-shaped relationship between serotonin levels and cognitive performance. Methodological limitations advise cautious interpretation and emphasize the need for more research to establish generalizable conclusions.

Keywords: selective serotonin reuptake inhibitors, attention, memory, cognitive functions, neuropsychology, psychopharmacology

Revisión Sistemática del Impacto de los ISRS en las Funciones Ejecutivas

Las prevalencias de los trastornos mentales han aumentado en los últimos años (Chaudhari et al., 2024), siendo la depresión y la ansiedad los más comunes (Moreno-Agostino et al., 2020). En consecuencia, el consumo de antidepresivos, especialmente en países desarrollados, también ha crecido (Rong et al., 2025). Dentro de estos, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) destacan por su bajo perfil de riesgo (Kendrick et al., 2019; Olekhnovitch et al., 2020; Szoke-Kovacs et al., 2020), siendo ampliamente recetados a un amplio rango de personas. Son el tratamiento de primera línea en jóvenes, aprobados desde los 6 u 8 años según el diagnóstico (Khan et al., 2023), y recomendados en mayores o personas con enfermedades cardiovasculares (Norman, 2021; Walter et al., 2020).

Aunque se han estudiado sus efectos adversos, se conoce poco sobre su impacto en funciones cognitivas superiores a corto y largo plazo. Los ISRS aumentan la cantidad de serotonina disponible en el espacio sináptico (Baudry et al., 2019; Szoke-Kovacs et al., 2020). Este neurotransmisor es clave en la memoria al modular la Potenciación a Largo Plazo (PLP) en el hipocampo (Higa et al., 2024; Nicoll, 2017; Pehrson y Sanchez, 2014; Sapkota, 2023; Seyedabadi et al., 2014). Se ha observado que la serotonina suprime la activación de los receptores NMDA bloqueando la síntesis de proteínas y provocando la hiperpolarización de las neuronas postsinápticas (Pehrson y Sanchez, 2014; Sapkota, 2023; Seyedabadi et al., 2014), lo cual tiene un efecto supresor en la PLP. Respecto del resto de funciones ejecutivas, la serotonina modula la activación de los circuitos cortico-límbicos responsables del control de la atención, la inhibición de la conducta, la flexibilidad cognitiva, la toma de decisiones basada en costes-beneficios y la memoria de trabajo (Aznar y El-Sayed Hervig, 2016; Higa et al., 2024). Sin embargo, los estudios reportan resultados contradictorios sobre el efecto de estos fármacos en las funciones ejecutivas tal y como lo señalan Ampuero y colaboradores (2024), lo que justifica una revisión sistemática rigurosa.

Esta revisión tiene como objetivo integrar la evidencia científica sobre el impacto de los ISRS en las funciones ejecutivas en población típica y con psicopatologías o con trastornos neuropsicológicos. La pregunta PICO que guía este trabajo es: ¿cuál es el efecto de los ISRS sobre estas funciones en comparación con placebo u otros antidepresivos en distintas poblaciones clínicas y no clínicas?

Los objetivos específicos incluyen:

- Describir el perfil de los consumidores de ISRS.
- Identificar los instrumentos de evaluación cognitiva más utilizados.
- Comparar sus efectos sobre las funciones ejecutivas (FFEE).
- Analizar la interacción entre ambos dominios.
- Valorar la relevancia clínica de los efectos y su duración.

Además, se estudiarán variables moderadoras como edad, diagnóstico, comorbilidades, tipo de ISRS, posología, duración del tratamiento y consumo previo de otras sustancias. Esto permitirá identificar la población y el régimen más adecuados para optimizar el tratamiento.

Se espera hallar estudios que respalden un efecto facilitador de los ISRS sobre las funciones ejecutivas y un posible deterioro en la consolidación de la memoria, especialmente

en personas con déficits mnésicos, mientras que la mejoría ejecutiva podría ser más notable en quienes presentan déficits en ese ámbito.

Método

Para la realización de esta revisión sistemática, con el objetivo de esclarecer la evidencia actual respecto al impacto de los ISRS las funciones ejecutivas, se han seguido las directrices PRISMA (Yepes-Núñez et al., 2021).

Se especificaron los criterios de elegibilidad y exclusión a seguir. Así, se incluyeron todos los ensayos clínicos, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios de seguimiento que fuesen cuantitativos. Los estudios incluidos debían examinar los efectos del consumo de ISRS (especificado) en funciones ejecutivas mediante más de una prueba estandarizada o al menos una batería, en población humana siendo la edad media de la muestra no superior a 60 años.

Para la búsqueda de publicaciones científicas, se han seleccionado diferentes bases de datos siguiendo las recomendaciones de Bramer et al (2017). En concreto, se han escogido *CENTRAL*, *Pubmed*, *SciendeDirect*, *Scopus* y *Web of Science*. De forma adicional, para garantizar que se incluyen todos los artículos relacionados, también se incluye una búsqueda en *Google Scholar* y *Consensus* limitada a las primeras 100 referencias. Para completar los resultados, también se realizó una búsqueda manual en las listas de referencias de los principales artículos de revisión en caso de encontrarse.

La combinación de términos de búsqueda o ecuación empleada el 25/03/2024 en las bases de datos antes mencionadas fue: (SSRI OR selective serotonin reuptake inhibitor OR citalopram OR dapoxetine OR escitalopram OR fluoxetine OR fluvoxamine OR paroxetine OR sertraline OR vortioxetine) AND (memory OR learning OR executive functions OR executive functioning). Tras la introducción de los términos de búsqueda, los resultados se acotaron por fecha de publicación (del 01/01/ 2014 al 25/03/2024) y por el idioma (inglés, francés y español). Se aplicaron filtros adicionales seleccionando por tipo de documento “artículo” y, si posible por tipo de artículo “ensayo clínico y ensayo controlado aleatorizado”, por tipo de muestra “humana” y por tipo de acceso “abierto”.

La totalidad de las publicaciones resultantes de la búsqueda fueron exportadas a la aplicación Zotero para la eliminación de duplicados. Posteriormente, una única revisora procedió a cribar las publicaciones siguiendo los criterios de exclusión e inclusión establecidos.

Se realizó una extracción simple y codificación de la información más relevante de los estudios en una tabla del procesador Microsoft Excel. Estos han sido categorizados según el tipo de muestra (patología, edad media y antecedentes) y su tamaño, según la metodología empleada (diseño, grupos, instrumentos), según el ISRS administrado (tipo, dosis y duración), según los resultados principales y los autores.

Para la evaluación del sesgo en los ECA se utilizó la herramienta de riesgo de sesgo de RoB2 Cochrane (Higgins et al., 2011). Para los ensayos clínicos se utilizó la Lista Downs y Black (Downs y Black, 1998). Si bien esta herramienta fue publicada hace más de 20 años, en la actualidad sigue mostrándose adecuada para la evaluación de ensayos clínicos no aleatorios y/o sin controlar y ha mostrado tener una consistencia interna adecuada (da Silva et al., 2013; Universitat de València, 2024).

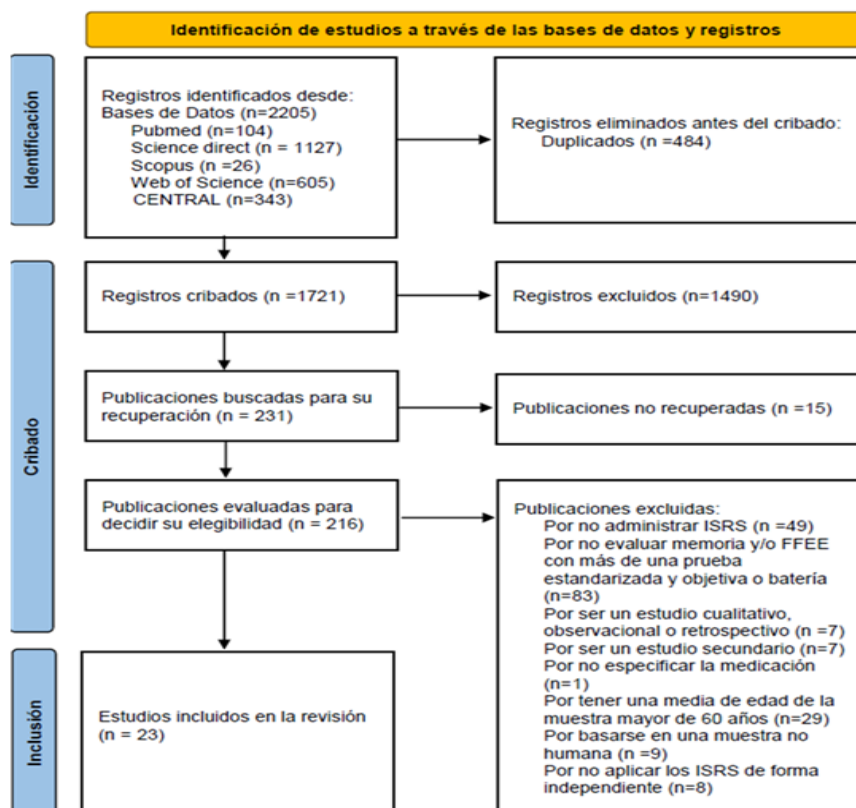
Se obtuvieron un total de 2205 artículos procedentes de CENTRAL ($n = 343$), Pubmed ($n = 104$), Science-Direct ($n = 1127$), Scopus ($n = 26$) y Web of Science ($n = 605$). Las 2205 publicaciones fueron exportadas al programa Zotero para eliminar los duplicados ($n = 484$). Posteriormente, se realizó el primer cribado de las 1721 publicaciones restantes, a partir de los títulos y resúmenes teniendo en cuenta los criterios de elegibilidad establecidos, lo cual excluyó a 1490 publicaciones ($n = 231$).

Un total de 15 publicaciones no fueron recuperadas al no estar publicados sus resultados o al no ser de acceso abierto. Los estudios secundarios ($n = 7$) así como los cualitativos, observacionales y retrospectivos ($n = 7$) fueron eliminados. Se descartaron los estudios cuya muestra no era humana ($n = 9$) y cuya edad media era superior a 60 años ($n = 29$). También se descartaron aquellos estudios que no administraron ISRS ($n = 49$) o no los administraron de forma independiente en al menos una condición ($n = 8$), los que no especificaron la medicación ($n = 1$) y los que no evaluaron la memoria y/o las FFEE mediante más de una prueba estandarizada y objetiva o con una batería neuropsicológica ($n = 83$). Por tanto, un total de 23 estudios cumplieron con los criterios de elegibilidad y fueron incluidos en la revisión, siendo 14 de ellos ECA y los 9 restantes ensayos clínicos.

El proceso se refleja en la Figura 1 siguiendo las directrices del método PRISMA (Yepes-Núñez et al., 2021).

Figura 1

Diagrama de Flujo según el Método PRISMA



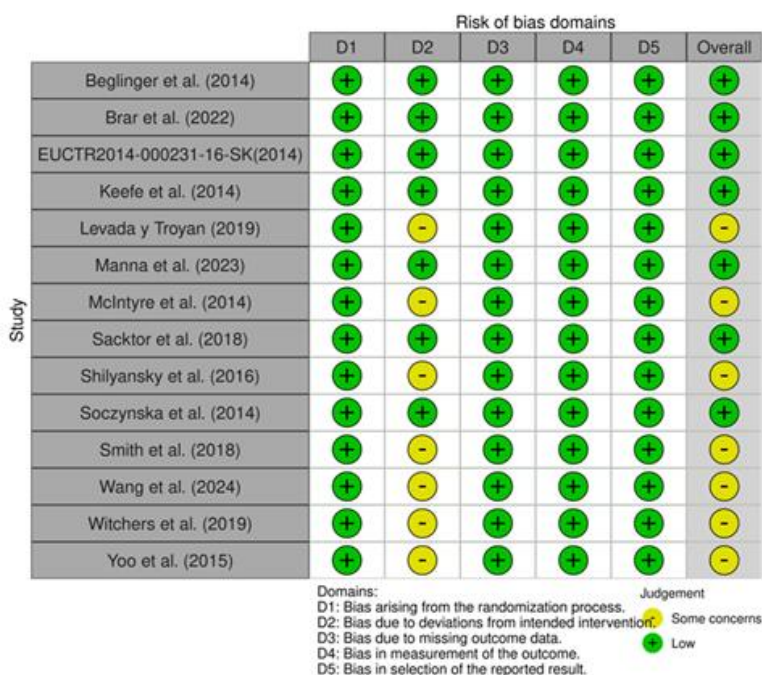
Con el fin de facilitar la interpretación y análisis de los resultados, se han organizado según el tipo de población que componga la muestra: típica, con trastornos neuropsicológicos y/o con psicopatologías.

En función del tipo de muestra, 15 estudios se centraron en población con psicopatologías. De estos, trece incluyeron participantes diagnosticados con Trastorno Depresivo Mayor (TDM; Clasificación Internacional de Enfermedades, 11.^a revisión [CIE-11]; Organización Mundial de la Salud [OMS], 2019, código 6A70.3), uno incluyó individuos con Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC; CIE-11: 6B20.Z), y un estudio adicional consideró una muestra clínica con diagnóstico comórbido de TDM (CIE-11: 6A70) y Trastorno por Atracón (CIE-11: 6B82). En lo que respecta a la población con trastornos neuropsicológicos ($n = 3$), un estudio abordó a personas con Trastornos del Espectro Autista (TEA; CIE-11: 6A02), otro incluyó pacientes con enfermedad de Huntington (CIE-11: 8A01.10) y un tercero examinó a sujetos con Demencia asociada al Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH; CIE-11:6D85.3). Finalmente, cinco estudios se llevaron a cabo con muestras de voluntarios típicos. Las principales características de los estudios incluidos se presentan en la Tabla 1.

Los 14 ECA incluidos han sido evaluados siguiendo las guías y diagramas de decisión establecidos por la herramienta de revisión RoB2 de Cochrane (Higgins et al., 2011). La Figura 2, generada mediante la aplicación *Risk-of-bias VISualization* de McGuinness y Higgins (2021), muestra los resultados de la evaluación realizada. Para profundizar en el procedimiento seguido y los resultados encontrados (véase Apéndice A).

Figura 2

Riesgo de Sesgo en los Ensayos Controlados Aleatorizados



Nota. Gráfico creado con Risk-of-bias VISualization (McGuinness y Higgins, 2021).

Tabla 1*Características de los Estudios Incluidos en la Revisión Organizados por Tipo de ISRS*

Autores	Muestra	Grupos y edad	Antecedentes	Diseño	Tipo de ISRS	Dosis	Duración	Instrumentos	Resultados
Beglinger et al., (2014)	Huntington	Placebo: $n = 15$, edad media 45.13 Activo: $n = 16$, edad media 47.33	Sin TDM y con deterioro cognitivo	ECA doble ciego	Citalopram	20 mg	15 semanas	Batería UHDRS	No beneficios a corto plazo en desempeño de FFEE (fluidez verbal, control inhibitorio y atención sostenida)
Heckman et al., (2019)	Voluntarios típicos	$n = 18$ Orden: Rivastigmina, Citalopram, ambos y placebo	Sin trastornos ni consumo de drogas	Ensayo clínico doble ciego	Citalopram	20 mg	1 admin. 2 horas antes en 4 días distintos	VLT, SMT, CRT, novelty oddball	Menor rendimiento en codificación, memoria inmediata y retardada de información verbal; enlentecimiento del reconocimiento en memoria espacial
Sambeth et al., (2015)	Voluntarios típicos	$n = 16$, edad media 23.4 Orden: biperiden, citalopram, ambos y placebo	Sin historia de trastornos y sin consumo de medicación ni drogas	Ensayo clínico doble ciego	Citalopram	20 mg	1 admin. 2 horas antes en 4 días distintos	RAVLT, CRMT, SMT, VRT y CRT	No hay diferencias significativas
Witchers et al., (2019)	TEA	Sujetos con TEA: $n = 19$, edad media 30 Controles típicos: $n = 19$, edad media 27	Sin comorbilidades	ECA doble ciego	Citalopram	20 mg	1 admin. 3 horas antes	Tarea Go/No GO, tarea de atención sostenida	No diferencias significativas; normalización de los patrones de activación cerebral

Autores	Muestra	Grupos y edad	Antecedentes	Diseño	Tipo de ISRS	Dosis	Duración	Instrumentos	Resultados
Shah et al., (2014)	TDM	Imipramina: $n = 19$, edad media 31 Fluoxetina: $n = 21$, edad media 30 Citalopram: $n = 19$, edad media 32	Sin consumo de antidepresivos, sin comorbilidades ni TDM severo	ECA	Citalopram y Fluoxetina	20 mg	12 semanas	PGI	Mejora mantenida en puntuaciones de memoria visual y verbal inmediata y diferida; sin diferencias significativas entre grupos
Jensen et al., (2024)	TDM	Sin abnormalidades en EEG: $n = 73$, edad media 27.8 Con abnormalidades en EEG: $n = 18$, edad media 25.8	TDM de duración menor a 2 años, sin comorbilidades, sin medicar y sin consumo de drogas	Ensayo clínico	Escitalopram	10-20 mg	8 semanas	SLN y VAMT-26	Mayor desempeño en memoria verbal tanto de trabajo como de palabras afectivas
Langley et al., (2023)	Voluntarios típicos	Escitalopram $n = 32$, edad media 24.25 Placebo: $n = 32$, edad media 25.76	Sin consumo de drogas	Ensayo clínico doble ciego	Escitalopram	20 mg	21 días	CANTAB, EMOTICOM, Go/No Go, aprendizaje probabilístico inverso, cambio de foco intra/extradimensional	No hay diferencias significativas
Li et al., (2023)	TDM	Escitalopram: $n = 29$, edad media 31.19 Escitalopram+Agomelatina: $n = 25$, edad media 31.72	Sin medicar, con síntomas de ansiedad y sin consumo de drogas	Ensayo clínico	Escitalopram	10-20 mg	12 semanas	ANT, LMT, SD	Mejora del rendimiento en memoria verbal; disminución de los tiempos de reacción; tratamiento combinado más beneficioso

Autores	Muestra	Grupos y edad	Antecedentes	Diseño	Tipo de ISRS	Dosis	Duración	Instrumentos	Resultados
Skandali et al., (2018)	Voluntarios típicos	Placebo: $n = 33$, edad media 25 Activo: $n = 32$, edad media 27	No medicados, sin comorbilidades ni consumo de drogas	Ensayo clínico doble ciego	Escitalopram	20 mg	1 admin. 3 horas antes	EMOTICOM, aprendizaje probabilístico inverso, Tarea Go/No Go, CANTAB	Menor rendimiento en flexibilidad cognitiva y aprendizaje; mayor en inhibición
Soczynska et al., (2014)	TDM	Escitalopram: $n = 19$, edad media 41.3 Bupropión XL: $n = 17$, edad media 34.6	No medicados y sin comorbilidades	ECA doble ciego	Escitalopram	10-20 mg	8 semanas	CVLT-II, BVMT-R y WMS	Mayores puntuaciones en memoria verbal y no verbal inmediata y diferida; sin diferencias en memoria de trabajo; Bupropión superior al Escitalopram
Wang et al., (2024)	TDM	Escitalopram: $n=31$, edad media 19.25 Escitalopram+Aripiprazol: $n = 33$, edad media 18.31	1º episodio de TDM sin comorbilidades	ECA	Escitalopram	20 mg	8 semanas	THINC-IT, WCST y CPT	Mejora del desempeño en todos los dominios (flexibilidad cognitiva, atención sostenida, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento); la combinación actúa con mayor rapidez

Autores	Muestra	Grupos y edad	Antecedentes	Diseño	Tipo de ISRS	Dosis	Duración	Instrumentos	Resultados
Yoo <i>et al.</i> , (2015)	TDM	Edad media: 57.7 Tianeptina: <i>n</i> = 86 Escitalopram: <i>n</i> = 86	Deterioro cognitivo sin otras comorbilidades	ECA	Escitalopram	10 mg	12 semanas	CPT, RAVLT, MMSE y MPR	Mayor rendimiento en concentración, memoria diferida y razonamiento; menores beneficios que con Tianeptina
Shilyansky <i>et al.</i> , (2016)	TDM	Venlafaxina: <i>n</i> = 336, edad media 37.4 Sertralina: <i>n</i> = 336, edad media 37.9 Escitalopram: <i>n</i> = 336, edad media 38.3 Controles típicos: <i>n</i> = 336, edad media 37	No medicados y sin comorbilidades	ECA	Escitalopram y Sertralina	Escitalopram=5-20 mg Sertralina=12,5-200 mg	8 semanas	Batería IntegNeuro	No hay diferencias significativas
Levada y Troyan (2019)	TDM	Escitalopram <i>n</i> = 20, edad media 37.2 Vortioxetina <i>n</i> = 36, edad media 37.3	Sin comorbilidades	ECA	Escitalopram y Vortioxetina	10-20 mg	8 semanas	RAVLT, TMT-B, DSST y PDQ	Mejora del desempeño en todos los dominios (memoria verbal a corto y largo plazo, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención sostenida y flexibilidad cognitiva), mayor en el grupo de Vortioxetina

Autores	Muestra	Grupos y edad	Antecedentes	Diseño	Tipo de ISRS	Dosis	Duración	Instrumentos	Resultados
Sacktor et al., (2018)	Demencia asociada a Virus de la Inmunodeficiencia Humana	Paroxetina: $n = 11$, edad media 53 Fluconazol 100 mg: $n = 11$, edad media 51 Paroxetina+Fluconazol $n = 12$, edad media 50.5 Placebo: $n=11$, edad media 49	Deterioro cognitivo, sin otras comorbilidades y sin tomar antidepresivos en los últimos 3 meses	ECA doble ciego	Paroxetina	20 mg	24 semanas	CalCAP, TMT-A y B, STROOP, FAS, FRC, HVLT, SMDT	Mayor rendimiento en fluidez verbal, flexibilidad cognitiva y tiempo de reacción; menor en memoria de trabajo; no beneficio al combinarlos
Brar et al., (2022)	1º episodio de TOC	Sertralina $n = 25$, edad media 31.40 Fluvoxamina $n = 25$, edad media 32.40	Sin comorbilidades, sin consumo previo de antidepresivos	ECA	Sertralina y Fluvoxamina	50 mg	12 semanas	Batería NIMHANS	Desempeño superior a corto plazo en FFEE (atención sostenida, fluidez, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva)
Keefe et al., (2014)	TDM	Vortioxetina $n = 198$, edad media 44.2 Duloxetina: $n = 210$, edad media 45.7 Placebo: $n = 194$, edad media 45	TDM recurrente, deterioro cognitivo subjetivo, sin comorbilidades	ECA doble ciego	Vortioxetina	10-20 mg	8 semanas	DSST, TMT-A y B, STROOP, GMLT, tarea N-back	Mayor rendimiento en FFEE (TMT y DSST)

Autores	Muestra	Grupos y edad	Antecedentes	Diseño	Tipo de ISRS	Dosis	Duración	Instrumentos	Resultados
Manna et al., (2023)	TDM	Vortioxetina: $n = 50$, edad media 30.46 Venlafaxina: $n = 50$, edad media 34.04	Sin medicar, sin comorbilidades y sin deterioro cognitivo	ECA	Vortioxetina	10-20 mg	8 semanas	DSST, TMT, Stroop, WCST, PGI	Mejora significativa en puntuaciones de todos los dominios (atención sostenida, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y control inhibitorio), mayores en el grupo de Vortioxetina
McIntyre et al., (2014)	TDM	Vortioxetina 10 mg: $n = 195$, edad media 45.4 Vortioxetina 20 mg: $n = 207$, edad media 46.1 Placebo: $n = 196$, edad media 45.6	Sin medicar y sin comorbilidades	ECA doble ciego	Vortioxetina	10 o 20 mg	8 semanas	DSST, RAVLT, CRT, TMT, SPR y PDQ	Mayor rendimiento en todos los dominios (velocidad de procesamiento, memoria verbal inmediata y demorada, inhibición cognitiva, tiempo de reacción, atención visual y alternante) sin diferencias significativas entre los grupos

Autores	Muestra	Grupos y edad	Antecedentes	Diseño	Tipo de ISRS	Dosis	Duración	Instrumentos	Resultados
McIntyre et al., (2020)	TDM y controles típicos	MDD: $n = 100$, edad media 38.90 Controles típicos: $n = 58$, edad media 43	Sin consumo de drogas ni de otra medicación en los últimos 6 meses y sin comorbilidades	Ensayo clínico	Vortioxetina	10-20mg	8 semanas	DSST, TMT-B y THINC-it	Mejora del rendimiento en todos los dominios (memoria de trabajo, atención sostenida, flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento) en ambos grupos; mayor en el grupo TMD en velocidad de procesamiento y memoria de trabajo
Segura et al., (2021)	Trastorno de Atracón con TDM	$n = 30$, edad media 42	Sin deterioro cognitivo	Ensayo clínico	Vortioxetina	20 mg	24 semanas	STROOP, FRC, IGT, RAVLT, DSST y matrices atencionales	Mayor desempeño en memoria de trabajo, memoria visual y verbal
Smith et al., (2018)	Controles típicos y sujetos recuperados de TDM	Controles placebo: $n = 24$, edad media 33.8 Controles activo: $n = 24$, edad media 34.5 Recuperados placebo: $n = 24$, edad media 38.1 Recuperados activo: $n = 24$, edad media 33.1	No medicados y sin trastornos en la actualidad	ECA doble ciego	Vortioxetina	20 mg	14 días	DSST, TMT-A y B, RAVLT, tarea N-Back y PDQ	Mejora en rendimiento de la velocidad de procesamiento

Autores	Muestra	Grupos y edad	Antecedentes	Diseño	Tipo de ISRS	Dosis	Duración	Instrumentos	Resultados
EUCTR20 14- 000231- 16-SK (2014)	TDM	Vortioxetina $n = 48$, edad media 46.7 Escitalopram $n = 45$, edad media 49.7	TDM, sin comorbilidades	ECA doble ciego	Vortioxetina y Escitalopram	10-20 mg	8 semanas	DSST, RALVT, TMT-A y B, CRT, STROOP y PDQ	Mayor rendimiento en FFEE (flexibilidad cognitiva, control inhibitorio, velocidad de procesamiento y atención visual), con diferencias a favor de la Vortioxetina

Nota. ANT= *Attention Network Test*; BVMT-R= *Brief Visuospatial Memory Test-Revised*; CalCap = *California Computerized Assessment Package*; CANTAB= *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*; CPT= *Continuous Performance Test*; CRMT= *Continuous Recognition Memory task*; CRT= *Choice Reaction Time*; CVLT-II= *California Verbal Learning Test II*; DSST= *Digit Symbol Substitution Test*; ECA= *Ensayo Clínico Aleatorizado*; EEG= *Electroencefalograma*; FAS= *Verbal Fluency*; FRC= *Figura de Rey Compleja*; GMLT= *Groton Maze Learning Test*; HVL= *Hopkins Auditory Verbal Learning test*; IGT= *Iowa Gambling Test*; LMT= *Logical Memory Test*; LNS= *Letter Number Sequence*; MMSE= *Mini Mental State Examination*; MPR= *Matrices Progresivas de Raven*; NIMHANS= *National Institute of Mental Health and Neuro-Sciences*; PDQ= *Perceived Deficits Questionnaire*; RAVLT= *Rey-Auditory Verbal Learning Test*; SD= *Digit Span*; SMDT= *Symbol Digit Modalities Test*; SMT= *Spatial Memory Task*; SRT= *Simple Reaction Time*; TDM= *Trastorno Depresivo Mayor*; TEA= *Trastorno del Espectro Autista*; TMT= *Trail Making Test*; TOC= *Trastorno Obsesivo Compulsivo*; UHDRS= *Unified Huntington's Disease Rating Scale*; VAMT-26= *Verbal Affective Memory Task 26*; VLT= *Verbal Learnign Test*; VRT= *Verbal Recognition Test*; WCST= *Wisconsin Cards Sorting Test*; WMS= *Weschler Memory Scale*.

De los 14 ECA, el 50% ($n = 7$) presenta un riesgo de sesgo bajo general mientras que el otro 50% ($n = 7$) muestra algunas preocupaciones. Estas se limitan al segundo dominio “Sesgos derivados de la desviación de las intervenciones previstas” dado que los análisis estadísticos no contemplaron a los sujetos que no completaron los estudios o no se evaluó el efecto de la asignación a la intervención o bien no se aportó suficiente información para evaluarlo.

Así es que, los resultados deben interpretarse con cierta cautela. Sin embargo, dado que la mitad de los estudios presentan niveles bajos de riesgo de sesgo y, las preocupaciones del resto se limitan a un solo dominio, las conclusiones extraídas pueden ser relevantes tanto a nivel teórico como práctico.

Los nueve ensayos clínicos no aleatorizados y/o sin grupo control han sido evaluados mediante la Lista Downs y Black modificada (Downs y Black, 1998). En la Tabla 2 se presentan los resultados por subescalas. Para más información, véase el Apéndice B.

De los nueve ensayos clínicos, un estudio ha obtenido la calificación de excelente (Langley et al., 2023), seis han obtenido una calificación de bueno (Heckman et al., 2019; Jensen et al., 2024; McIntyre et al., 2020; Sambeth et al., 2015; Segura et al., 2021; Skandali et al., 2018) y los dos restantes de regular (Li et al., 2023; Shah et al., 2014). Por tanto, ninguno de los estudios incluidos presenta un nivel de riesgo elevado. Cabe señalar que todos han presentado limitaciones en relación con la validez externa, afectando de forma directa a la generalización de resultados. Así es que, las conclusiones extraídas de estos estudios deberán interpretarse con cautela.

A modo de resumen, ninguno de los 23 estudios presenta un nivel de riesgo de sesgo alto. Sin embargo, ocho ensayos (ECA $n = 7$ y un ensayo clínico) exhiben resultados que despiertan ciertas preocupaciones limitando la interpretación y generalización de sus conclusiones. A continuación, se presentan los resultados de los estudios con relación a los objetivos planteados.

En primer lugar, se ha podido integrar, sintetizar y evaluar la evidencia científica disponible sobre el impacto del consumo de ISRS en la memoria y en las funciones ejecutivas en la población típica y con psicopatologías y con trastornos neuropsicológicos. Para facilitar la lectura, se detallan los resultados obtenidos según el tipo de muestra empleada: voluntarios típicos, personas con psicopatologías (TDM y TOC) y con trastornos neuropsicológicos (Demencia asociada al VIH, Huntington, TEA).

Hallazgos con Población Típica

Un total de 5 estudios, 4 ensayos clínicos y un ECA, se realizaron con población típica teniendo un número agregado de participantes de $n = 259$. El conjunto de estudios fue realizado en adultos jóvenes cuya edad media oscila entre los 23.4 y los 34.5 años. En cuanto a las intervenciones, tres de ellas consistieron en una única administración de Escitalopram o Citalopram mientras que las otras dos alcanzaron los 14 o 21 días, todas ellas con una posología de 20 mg. Los principales resultados se presentan en la Tabla 3.

En el ensayo clínico cruzado doble ciego de Heckman et al. (2019), los 18 participantes completaron varias tareas neuropsicológicas (véase Tabla 3) y registros electroencefalográficos tras la administración de una única dosis de Rivastigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa), Citalopram, ambos y placebo. El orden de las sustancias fue contrabalanceado a lo largo de 4

días separados entre sí por una semana. Los resultados mostraron un deterioro significativo tras la administración del Citalopram reduciendo la capacidad de codificación, memoria inmediata y retardada de la información verbal. Se observó un enlentecimiento significativo en tareas de reconocimiento en memoria espacial. De forma adicional, la administración de Rivastigmina junto con el Citalopram no pudo revertir los efectos del Citalopram en la memoria.

Tabla 2

Resultados Resumidos de la Evaluación del Riesgo de Sesgo en los Ensayos Clínicos

Subescalas	Heckman et al., (2019)	Jensen et al., (2024)	Langley et al., (2023)	Li et al., (2023)	McIntyre et al., (2020)	Sambeth et al., (2015)	Segura et al., (2021)	Shah et al., (2014)	Skandali et al., (2018)
Total registro sobre 11	9	10	10	9	9	9	9	7	11
Total validez externa sobre 3	1	1	1	1	2	1	1	2	1
Total validez interna-sesgo sobre 7	7	6	7	5	5	7	5	5	7
Total validez interna-confusión sobre 6	2	3	5	2	2	4	4	2	3
Total poder sobre 1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total sobre 28	20	21	24	18	19	22	20	17	23

En el ensayo clínico doble ciego de Langley et al. (2023), los 66 participantes fueron semialeatorizados según edad, sexo y coeficiente intelectual al grupo placebo y al grupo Escitalopram. La intervención duró 21 días y se tomaron medidas pre y post mediante tareas neuropsicológicas (véase Tabla 3) y análisis de suero. Los resultados obtenidos no reflejaron diferencias significativas entre los grupos en las funciones cognitivas “frías” (aprendizaje, memoria, atención y funciones ejecutivas) ni en las “cálidas” (reconocimiento de emociones y aprendizaje por reforzamiento).

El ensayo clínico cruzado doble ciego realizado por Sambeth et al. (2015) contó con 16 participantes a los que se les administró en una única dosis de Biperiden (agente antimuscarínico), Citalopram, ambos y placebo. El orden de las sustancias fue contrabalanceado a lo largo de 4 días separados entre sí por al menos 4 días. No se encontraron diferencias significativas en los desempeños en relación con el Citalopram. Cabe mencionar que sí se observó un menor rendimiento de las funciones mnésicas tras la administración de Biperiden, el cual no fue revertido al combinarlo con el Citalopram.

Skandali et al. (2018) llevaron a cabo un ensayo clínico doble ciego en 65 participantes, de los cuales 32 fueron asignados al grupo activo (Escitalopram). La intervención consistió en una única dosis del fármaco o del placebo tras la evaluación pre-tratamiento y, tras 3 horas, se tomaron muestras sanguíneas y las medidas post-tratamiento. Los resultados mostraron un perfil asimétrico de los efectos del Escitalopram. Se observó un rendimiento significativamente inferior en tareas de aprendizaje y flexibilidad mientras que en tareas de inhibición se vio mejorado. El procesamiento afectivo no se vio alterado.

Finalmente, el ECA doble ciego de Smith et al. (2018) contó con 48 participantes recuperados completamente de un TDM y 48 voluntarios típicos que fueron aleatorizados al grupo control y activo. Se les administró Vortioxetina o placebo durante 14 días, tomando medidas pre y post-tratamiento que incluyeron pruebas neuropsicológicas y resonancias magnéticas funcionales durante la realización de una tarea N-Back (Harvey et al., 2005). Se observó una mejora significativa de la velocidad de procesamiento durante la realización del TMT-A (Lezak, 2004) así como una mejora del funcionamiento cognitivo subjetivo mediante el PDQ (Sullivan et al., 2002). La administración de Vortioxetina provocó una reducción de la activación del cortex prefrontal dorsolateral y del hipocampo izquierdo. En cuanto a memoria, funcionamiento ejecutivo y atención no se observaron diferencias significativas.

Hallazgos en Poblaciones con Psicopatologías

Un total de 15 estudios, 4 ensayos clínicos y 11 ECA, se realizaron con población con psicopatologías, teniendo un número agregado de participantes de $n = 3171$. Hay que señalar que por psicopatologías se entienden los trastornos mentales incluidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (5ª ed., texto revisado) o DSM-V-TR (American Psychiatric Association [APA], 2022) excepto los correspondientes al apartado de Trastornos Neurocognitivos y Trastornos del Neurodesarrollo. El conjunto de estudios fue realizado en adultos cuya edad media oscila entre los 18.31 y los 57.7 años. Los principales resultados se presentan en la Tabla 4.

Tabla 3*Resultados de los Estudios en Población Típica*

	Muestra	Antecedentes	Intervención	Resultados	Limitaciones
Heckman et al., (2019)	<i>n</i> = 18, edad entre 18 y 30 años	Sin trastornos ni consumo de drogas	Citalopram 20 mg durante 1 día	Menor rendimiento en codificación, memoria inmediata y retardada de información verbal; enlentecimiento del reconocimiento en memoria espacial	Tamaño de la muestra y representatividad, no inclusión de variables de confusión, falta de seguimiento
Langley et al., (2023)	Escitalopram <i>n</i> = 32, edad media 24.25 Placebo: <i>n</i> = 32, edad media 25.76	Sin consumo de drogas	Escitalopram 20 mg durante 21 días	No hay diferencias significativas	Representatividad de la muestra, no inclusión de variables de confusión y falta de seguimiento
Sambeth et al., (2015)	<i>n</i> = 16, edad media 23.4 años	Sin historia de trastornos y sin consumo de medicación ni drogas	Citalopram 20 mg durante 1 día	No hay diferencias significativas	Tamaño de la muestra y representatividad, falta de seguimiento
Skandali et al., (2018)	Placebo: <i>n</i> = 33, edad media 25 Activo: <i>n</i> = 32, edad media 27	No medicados, sin comorbilidades y sin consumo de drogas	Escitalopram 20 mg durante 1 día	Deterioro del desempeño en flexibilidad cognitiva y en aprendizaje; mejora en la inhibición; sin diferencias en el procesamiento afectivo	Representatividad de la muestra, no inclusión de variables de confusión, falta de seguimiento
Smith et al., (2018)	Controles placebo: <i>n</i> = 24, edad media 33.8 Controles activo: <i>n</i> = 24, edad media 34.5 Recuperados placebo: <i>n</i> = 24, edad media 38.1 Recuperados activo: <i>n</i> = 24, edad media 33.1	No medicados y sin trastornos en la actualidad	Vortioxetina 20 mg durante 14 días	Aumento de la velocidad de procesamiento	Falta de comparador activo, duración corta y falta de seguimiento

Tabla 4*Resultados de los Estudios en Personas con Psicopatologías*

	Muestra	Antecedentes	ISRS	Resultados	Limitaciones
Brar et al., (2022)	1º episodio de TOC Sertralina $n = 25$, edad media 31.40 Fluvoxamina $n = 25$, edad media 32.40	Sin comorbilidades, sin consumo previo de antidepresivos	Sertralina y Fluvoxamina 50 mg durante 12 semanas	Desempeño superior a corto plazo en FFEE (atención sostenida, fluidez, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva)	Tamaño de la muestra, falta de grupo control y seguimiento, efecto de las expectativas
EUCTR2014-000231- 16-SK(2014)	TDM Vortioxetina $n = 48$, edad media 46.7 Escitalopram $n = 45$, edad media 49.7	Sin comorbilidades	Vortioxetina y Escitalopram 10- 20 mg durante 8 semanas	Mayor rendimiento en FFEE (flexibilidad cognitiva, control inhibitorio, velocidad de procesamiento y atención visual), con diferencias a favor de la Vortioxetina	Falta de grupo control y seguimiento
Jensen et al., (2024)	TDM Sin anomalías en EEG: $n = 73$, edad media 27.8 Con anomalías en EEG: $n = 18$, edad media 25.8	TDM de duración menor a 2 años, sin comorbilidades, sin medicar y sin consumo de drogas	Escitalopram 10- 20 mg durante 8 semanas	Mejora del desempeño en memoria verbal tanto de trabajo como de palabras afectivas	Falta de grupo control
Keefe et al., (2014)	TDM Vortioxetina $n = 198$, edad media 44.2 Duloxetina: $n = 210$, edad media 45.7 Placebo: $n = 194$, edad media 45	TDM recurrente, deterioro cognitivo subjetivo, sin comorbilidades	Vortioxetina 10- 20 mg durante 8 semanas	Mayor rendimiento en FFEE (TMT y DSST)	Falta de seguimiento
Levada y Troyan (2019)	TDM Escitalopram $n = 20$, edad media 37.2 Vortioxetina $n = 36$, edad media 37.3	Sin comorbilidades	Escitalopram y Vortioxetina 10- 20 mg durante 8 semanas	Mayor rendimiento en todos los dominios (memoria verbal a corto y largo plazo, memoria de trabajo, velocidad de procesamiento, atención sostenida y flexibilidad cognitiva), mayor en el grupo de Vortioxetina	Falta de grupo control y seguimiento, tamaño de la muestra, efecto de las expectativas, falta de análisis de variables de confusión

	Muestra	Antecedentes	ISRS	Resultados	Limitaciones
Li et al., (2023)	TDM Escitalopram: $n = 29$, edad media 31.19 Escitalopram+Agomelatina: $n = 25$, edad media 31.72	Sin medicar, con síntomas de ansiedad y sin consumo de drogas	Escitalopram 10-20 mg durante 12 semanas	Mayor desempeño en memoria verbal alcanzando niveles de controles típicos; disminución de los tiempos de reacción; tratamiento combinado más beneficioso	Tamaño de la muestra, falta de grupo control y seguimiento, efecto de las expectativas
Manna et al., (2023)	TDM Vortioxetina: $n = 50$, edad media 30.46 Venlafaxina: $n = 50$, edad media 34.04	Sin medicar, sin comorbilidades y sin deterioro cognitivo	Vortioxetina 10-20 mg durante 8 semanas	Mejora significativa en puntuaciones de todos los dominios (atención sostenida, memoria de trabajo, flexibilidad cognitiva y control inhibitorio), mayores en el grupo de Vortioxetina	Efecto de las expectativas, falta de grupo control y seguimiento, coste de los fármacos
McIntyre et al., (2014)	TDM Vortioxetina 10 mg: $n = 195$, edad media 45.4 Vortioxetina 20 mg: $n = 207$, edad media 46.1 Placebo: $n = 196$, edad media 45.6	Sin medicar y sin comorbilidades	Vortioxetina 10 o 20 mg durante 8 semanas	Mayor rendimiento en todos los dominios (velocidad de procesamiento, memoria verbal inmediata y demorada, inhibición cognitiva, tiempo de reacción, atención visual y alternante) sin diferencias significativas entre los grupos	Falta de seguimiento, limitada representatividad de la muestra y falta de análisis de variables de confusión
McIntyre et al., (2020)	TDM: $n = 100$, edad media 38.90 Controles típicos: $n = 58$, edad media 43	Sin consumo de drogas ni de otra medicación en los últimos 6 meses y sin comorbilidades	Vortioxetina 10-20 mg durante 8 semanas	Mejora del rendimiento en todos los dominios (memoria de trabajo, atención sostenida, flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento) en ambos grupos; mayor en el grupo TMD en velocidad de procesamiento y memoria de trabajo	Falta de seguimiento, efecto de las expectativas y limitada representatividad de la muestra

	Muestra	Antecedentes	ISRS	Resultados	Limitaciones
Segura et al., (2021)	Trastorno de Atracón con TDM <i>n</i> = 30, edad media 42	Sin deterioro cognitivo	Vortioxetina 10-20 mg durante 24 semanas	Mejora del desempeño en memoria de trabajo, memoria visual y verbal	Falta de grupo control, tamaño de la muestra y limitada representatividad
Shah et al., (2014)	TDM Imipramina: <i>n</i> = 19, edad media 31 Fluoxetina: <i>n</i> = 21, edad media 30 Citalopram: <i>n</i> = 19, edad media 32	Sin historial de consumo de antidepresivos, sin comorbilidades ni TDM severo	Citalopram y Fluoxetina 20 mg durante 12 semanas	Mejora mantenida en del desempeño en memoria visual y verbal inmediata y diferida; sin diferencias significativas entre los dos grupos	Tamaño de la muestra, efecto de las expectativas, falta de grupo control y seguimiento, limitada representatividad de la muestra
Shilyansky et al., (2016)	TDM Venlafaxina: <i>n</i> = 336, edad media 37.4 Sertralina: <i>n</i> = 336, edad media 37.9 Escitalopram: <i>n</i> = 336, edad media 38.3 Controles típicos: <i>n</i> = 336, edad media 37	No medicados y sin comorbilidades	Escitalopram (5-20 mg) y Sertralina (12.5-20 mg) durante 8 semanas	No hay diferencias significativas	Falta de seguimiento y análisis de variables de confusión
Soczynska et al., (2014)	TDM Escitalopram: <i>n</i> = 19, edad media 41.3 Bupropión XL: <i>n</i> = 17, edad media 34.6	No medicados y sin comorbilidades	Escitalopram 10-20 mg durante 8 semanas	Mayor rendimiento en memoria verbal y no verbal inmediata y diferida; sin diferencias en la memoria de trabajo; Bupropión superior al Escitalopram	Tamaño de la muestra, falta de grupo control y seguimiento
Wang et al., (2024)	TDM Escitalopram: <i>n</i> = 31, edad media 19.25 Escitalopram+Aripiprazol: <i>n</i> = 33, edad media 18.31	1º episodio de TDM sin comorbilidades	Escitalopram 20 mg durante 8 semanas	Mejora del desempeño en todos los dominios (flexibilidad cognitiva, atención sostenida, memoria de trabajo y velocidad de procesamiento); la	Falta de análisis de variables de confusión, tamaño de la muestra, efecto de las expectativas, falta de grupo control y

	Muestra	Antecedentes	ISRS	Resultados	Limitaciones
				combinación actúa con mayor rapidez	seguimiento
Yoo et al., (2015)	TDM Edad media: 57.7 Tianeptina: <i>n</i> = 86 Escitalopram: <i>n</i> = 86	Deterioro cognitivo sin otras comorbilidades	Escitalopram 10 mg durante 12 semanas	Mejora en concentración, memoria diferida y razonamiento	Falta de grupo control, falta de análisis de variables de confusión, efecto de las expectativas

Nota. DSST= Digit Symbol Span Test; FFEE= funciones ejecutivas; TDM= Trastorno Depresivo Mayor; TMT= Trail Making Test; TOC= Trastorno obsesivo-compulsivo.

En el estudio de Brar et al. (2022), se asignaron de forma aleatoria a 50 participantes con primer episodio de TOC a dos grupos (Sertralina 50 mg y Fluvoxamina 50 mg). La intervención tuvo una duración de 12 semanas y se tomaron medidas pre y post tratamiento mediante la batería NIMHANS (Rao et al., 2004). Se encontró una mejoría del rendimiento a corto plazo en atención sostenida, fluidez verbal y categorial, memoria de trabajo y flexibilidad cognitiva en ambos grupos, no presentando diferencias significativas entre ellos.

El estudio EUCTR2014-000231-16-SK (2014) consistió en un ECA doble ciego que contó con 93 personas diagnosticadas de TDM. Los participantes se asignaron a dos grupos (Vortioxetina y Escitalopram). La intervención duró 8 semanas y se tomaron medidas pre y post tratamiento. Se observaron puntuaciones significativamente superiores en las tareas neuropsicológicas (evaluando flexibilidad cognitiva, velocidad de procesamiento e inhibición), siendo mayor en el grupo de Vortioxetina. Las mejoras en las pruebas objetivas se vieron apoyadas por las pruebas subjetivas.

En relación con el ensayo clínico de Jensen et al. (2024), participaron 91 sujetos con TDM a los que se les administró Escitalopram durante 8 semanas. Se tomaron medidas electroencefalográficas y neuropsicológicas antes y después del tratamiento además de una evaluación de seguimiento a las 12 semanas. Los resultados reflejaron una ejecución significativamente mejor en memoria de trabajo, verbal y afectiva. La presencia de registros EEG atípicos se asoció con una menor mejoría a nivel sintomático y cognitivo.

Por otro lado, el ECA doble ciego de Keefe et al., (2014) contó con 602 participantes con TDM y deterioro cognitivo aleatorizados a tres grupos (placebo, Vortioxetina y Duloxetine). La intervención tuvo una duración de 8 semanas. Se observó una mejora significativa del rendimiento en el grupo de Vortioxetina en inhibición y velocidad de procesamiento. En el resto de las funciones (memoria, atención y memoria de trabajo), no se encontraron diferencias significativas. Hay que destacar que el efecto en las funciones ejecutivas no se relacionó directamente con la mejora en los síntomas depresivos.

En cuanto al ECA abierto de Levada y Troyan (2019), éste se compuso de 56 sujetos con TDM aleatorizados a dos grupos (Escitalopram y Vortioxetina) durante 8 semanas. Se realizaron evaluaciones neuropsicológicas antes y después del tratamiento. Los resultados mostraron una mejoría significativa en las puntuaciones de las tareas neuropsicológicas, mayor

en el grupo de Vortioxetina. La mejoría en las pruebas objetivas se acompañó de mejorías en las evaluaciones subjetivas.

El ensayo clínico de Li et al. (2023) contó con 54 sujetos con TDM asignados a dos grupos (Escitalopram y Escitalopram+Agomelatina) durante 12 semanas. La Agomelatina actúa en los receptores de serotonina y melatonina, por lo que se añadió al Escitalopram en los casos con insomnio. Se tomaron medidas en las semanas 0 (línea base), 4, 8 y 12 (fin del tratamiento). Se observó una mejora significativa de las puntuaciones en memoria verbal llegando a alcanzar los niveles de los controles típicos en la semana 8, mantenidos hasta la semana 12. También se redujeron los tiempos de reacción desde la semana 4 y mejoraron las puntuaciones en memoria lógica y control ejecutivo. La combinación resultó ser más beneficiosa.

Con relación al ECA de Manna et al. (2023), se compuso de 100 pacientes con TDM aleatorizados a dos grupos (Venlafaxina, un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina y norepinefrina, o Vortioxetina) durante 8 semanas. Se tomaron medidas neuropsicológicas pre y post tratamiento. Los resultados reflejaron una mejora significativa en los dominios evaluados (inhibición cognitiva, velocidad de procesamiento, flexibilidad, atención visual y alternante) en el grupo de Vortioxetina. En adición, a nivel subjetivo, los sujetos a los que se les administraron el ISRS mostraron una mejoría en atención y concentración.

En cuanto al primer estudio publicado por McIntyre et al. (2014), la muestra se conformó de 598 sujetos con TDM aleatorizados a tres grupos (Vortioxetina de 10mg, Vortioxetina de 20 mg o placebo) durante 8 semanas, siguiendo un diseño doble ciego. Se tomaron medidas neuropsicológicas pre y post tratamiento. Se encontró un rendimiento significativamente superior en los dominios evaluados (velocidad de procesamiento, memoria verbal inmediata y demorada, inhibición cognitiva, tiempo de reacción, atención visual y alternante) en ambos grupos de Vortioxetina sin diferencias entre ellos. Esta mejoría se vio reflejada en las puntuaciones subjetivas en el PDQ (Sullivan et al., 2002).

En el segundo ensayo realizado por McIntyre et al. (2020), participaron 100 sujetos con TDM y 58 controles típicos. La intervención consistió en la administración de Vortioxetina durante 8 semanas, tomando medidas antes y después. Se observaron mejorías del rendimiento en los dominios evaluados (velocidad de procesamiento, memoria de trabajo, tiempo de reacción, inhibición y atención alternante) en ambos grupos. Se debe de señalar que únicamente en velocidad de procesamiento y memoria de trabajo la mejoría fue significativamente mayor en el grupo de TDM. Y, solo el mayor desempeño en memoria de trabajo fue independiente de la mejora de los síntomas depresivos.

Por otro lado, Segura et al. (2021) llevaron a cabo un ensayo clínico con 30 sujetos con TDM comórbido a un Trastorno por Atracón sin deterioro cognitivo. Se trata del único ensayo que cuenta con sujetos con TDM y otra psicopatología comórbida. La intervención consistió en la administración de Vortioxetina durante 24 semanas, realizando evaluaciones en cuatro puntos temporales (semanas 0, 4, 8, 12 y 24). Las puntuaciones reflejaron una mejoría significativa mantenida en el tiempo en tareas de atención, memoria de trabajo, memoria inmediata y demorada tanto visual como verbal. Sin embargo, en tareas diseñadas para evaluar flexibilidad cognitiva, inhibición, toma de decisiones y velocidad de procesamiento, las puntuaciones no fueron significativamente superiores.

En relación con el ECA de Shah et al. (2014), 59 participantes con TDM fueron aleatorizados a tres grupos (Imipramina, Fluoxetina o Citalopram) durante 12 semanas. Se evaluaron las funciones mnésicas con la batería PGI (Pershad y Verma, 1990) en 4 puntos (semanas 0, 1, 4 y 12). Se halló un incremento del desempeño significativo desde la primera semana con los ISRS mantenido en el tiempo en tareas de memoria visual y verbal, sin diferencias entre ambos. El tratamiento con Imipramina no provocó mejorías significativas en ningún subdominio mnésico.

Shilyansky et al. (2016) realizaron un ECA con una muestra de 1344 sujetos con TDM aleatorizados a 3 grupos (Venlafaxina, Sertralina o Escitalopram) y 336 controles típicos. La intervención duró 8 semanas y se realizaron evaluaciones pre y post mediante la batería IntegNeuro (Paul et al., 2005). No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los 3 grupos.

El ECA doble ciego de Soczynska et al. (2014) contó con 38 participantes con TDM aleatorizados al grupo Escitalopram o Bupropión XL. La intervención se prolongó durante 8 semanas y se tomaron medidas en las semanas 0 (línea base), 1, 2, 3, 4, 6 y 8 (fin del tratamiento). Los resultados mostraron un perfil asimétrico. Se halló una mejora significativa del rendimiento en memoria verbal y no verbal tanto inmediata como diferida mientras que la memoria de trabajo no se vio afectada. Las puntuaciones fueron superiores en el grupo de Bupropión XL, aunque no significativamente.

Por otra parte, Wang et al. (2024) llevaron a cabo un ECA en 34 pacientes con un primer episodio de TDM aleatorizados a dos grupos (Escitalopram o Escitalopram + Aripiprazol). La intervención se prolongó durante 8 semanas y se tomaron medidas en las semanas 0 (línea base), 4 y 8 (fin del tratamiento). Se observó una mejoría significativa del rendimiento ejecutivo en ambos grupos tanto a la semana 4 como a la 8. Se incrementaron las puntuaciones en inhibición, atención sostenida, flexibilidad, memoria y velocidad de procesamiento. Si bien no hubo una mayor mejoría en el tratamiento combinado, actuó con mayor rapidez.

Finalmente, el ensayo de Yoo et al. (2015) contó con 172 participantes con TDM y deterioro cognitivo que fueron aleatorizados a dos grupos (Escitalopram y Tianeptina). La intervención duró 12 semanas y se tomaron medidas en las semanas 0 (línea base), 4, 8 y 12 (fin del tratamiento). Los resultados muestran una mejoría significativa del rendimiento en tareas de concentración, razonamiento, memoria inmediata y diferida. Cabe mencionar que el mayor desempeño en razonamiento, concentración y memoria diferida se relacionaron con la mejoría de los síntomas ansiosos.

Hallazgos en Poblaciones con Trastornos Neuropsicológicos

Un total de tres estudios, todos ECA doble ciego, se realizaron con población con trastornos neuropsicológicos, correspondientes a los apartados de Trastornos Neurocognitivos y del Neurodesarrollo del DSM-V-TR (APA, 2022), teniendo un número agregado de participantes de $n = 114$. Las edades medias oscilan entre los 27 y los 53 años. Dos de las intervenciones se prolongaron a largo plazo mientras que una consistió en una única dosis. Los principales resultados se presentan en la Tabla 5.

El estudio de Beglinger et al. (2014) contó con 31 participantes con Huntington que fueron aleatorizados al grupo placebo ($n = 15$) y al grupo activo (Citalopram, $n = 16$). Todos los

participantes presentaban deterioro cognitivo en la evaluación pre-tratamiento. La intervención se prolongó durante 15 semanas. No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en funcionamiento ejecutivo, psicomotor y psiquiátrico. Hay que señalar que sí se encontraron diferencias a nivel subjetivo, mostrando el grupo placebo mejores puntuaciones en atención.

En cuanto a la población con Demencia asociada al VIH, Sacktor et al. (2018) contaron con 45 sujetos que fueron aleatorizados a cuatro grupos (placebo, Fluconazol, Paroxetina y Fluconazol + Paroxetina). La intervención duró 24 semanas y se realizaron evaluaciones en las semanas 0 (línea base), 4, 12 y 24 (fin del tratamiento). Los resultados reflejaron un perfil asimétrico del efecto de la Paroxetina. Así, hubo una mejora significativa del rendimiento en fluidez verbal, flexibilidad cognitiva y velocidad de procesamiento mientras que hubo un deterioro del desempeño en memoria de trabajo. Por otro lado, la combinación de ambos fármacos no produjo beneficios significativos.

Para concluir, Witchers et al. (2019) llevaron a cabo un ECA doble ciego con 19 pacientes con TEA y 19 voluntarios típicos. La intervención consistió en una única administración de Citalopram o placebo con evaluaciones neuropsicológicas, registros de resonancias magnéticas funcionales durante una tarea de inhibición Go/No Go (Eagle et al., 2008) y muestras de sangre pre y post-tratamiento. No se encontraron diferencias significativas en el desempeño de las tareas. Sin embargo, los patrones cerebrales de activación sí se vieron alterados. La administración de Citalopram normalizó los patrones de activación atípicos en la corteza frontal inferior, pre-central y post-central.

Hallazgos Secundarios

Se ha podido describir la población consumidora de ISRS a través de las muestras recogidas en los diferentes estudios. Así, la gran mayoría de la muestra se compone de sujetos con TDM con un 88% seguido de los voluntarios típicos con un 7%.

En relación con las edades medias de las muestras, la mayoría de la muestra se encuentra entre los 25 y los 45 años ($n = 16$). Dos muestras se sitúan por debajo de los 25 años (Sambeth et al., 2015; Wang et al., 2024) y 4 superan los 45 años de media (Beglinger et al., 2014; EUCTR2014-000231-16-SK, 2014; Sacktor et al., 2018; Yoo et al., 2015). Cabe señalar que el ensayo de Heckman et al. (2019) no se indica la edad media de la muestra.

Se ha podido identificar qué instrumentos neuropsicológicos son los más empleados a la hora de evaluar el funcionamiento mnésico y ejecutivo. En relación con las funciones ejecutivas, destacan el test de Stroop (Scarpina y Tagini, 2017), el TMT (Lezak, 2004), el *Digit Symbol Substitution Test* (Wechsler, 2008), el *Wisconsin Cards Sorting Test* (Greve, 2001), la tarea N-Back (Kane et al., 2007) y Go/NoGo (Eagle et al., 2008). Referente a las funciones mnésicas, destaca el *Wechsler Memory Scale* (Wechsler, 2002), así como la Figura de Rey Compleja (Meyers y Meyers, 1995), el *Rey-Auditory Verbal Learning Test* (Schmidt, 1996) y la batería PGI (Pershad y Verma, 1990). Las baterías más utilizadas han sido el THINC-IT (McIntyre et al., 2020), el CANTAB (Sahakian y Owen, 1992), el EMOTICOM (Bland et al., 2016) y el PDQ (Sullivan et al., 2002). Se debe de señalar que se han citado los diferentes instrumentos según las versiones empleadas en los estudios.

Efectos de los Diferentes ISRS Estudiados

Se ha observado que los ISRS presentan perfiles diferenciados por población, funciones, duración y tipo. Así, el Escitalopram y la Vortioxetina han mostrado ser beneficiosos tanto para la memoria como para las funciones ejecutivas, con mejoras significativas a partir de

las 8 semanas de intervención en muestras con TDM (EUCTR2014-000231-16-SK, 2014; Jensen et al., 2024; Keefe et al., 2014; Levada y Troyan, 2019; Li et al., 2023; Manna et al., 2023; McIntyre et al., 2014, 2020; Wang et al., 2024; Yoo et al., 2015). Sin embargo, en Shilyansky et al. (2016) no se observaron diferencias significativas, mientras tanto en Soczynska et al. (2014) como en Segura et al. (2021), se encontró una mejoría en la memoria, pero no en memoria de trabajo u otras funciones ejecutivas (inhibición, velocidad de procesamiento y toma de decisiones).

Tabla 5

Resultados de los Estudios en Personas con Trastornos Neuropsicológicos

	Muestra	Antecedentes	ISRS	Resultados	Limitaciones
Beglinger et al., (2014)	Huntington Placebo: $n = 15$, edad media 45.13 Activo: $n = 16$, edad media 47.33	Sin TDM y con deterioro cognitivo	Citalopram 20 mg durante 15 semanas	No beneficio en el desempeño a corto plazo en FFEE	Tamaño de la muestra y representatividad, posible insuficiencia de la dosis
Sacktor et al., (2018)	Demencia asociada a virus de la inmunodeficiencia humana Paroxetina: $n = 11$, edad media 53 Fluconazol 100 mg: $n = 11$, edad media 51 Paroxetina+Fluconazol $n = 12$, edad media 50.5 Placebo: $n = 11$, edad media 49	Deterioro cognitivo, sin otras comorbilidades y sin tomar antidepresivos en los últimos 3 meses	Paroxetina 20 mg durante 24 semanas	Mejora del rendimiento en fluidez verbal, flexibilidad cognitiva y tiempo de reacción; deterioro en memoria de trabajo	Tamaño de la muestra, ausencia de control sobre variables como el consumo de drogas y efectos secundarios de otros medicamentos
Witchers et al., (2019)	TEA: $n=19$, edad media 30 Controles típicos: $n = 19$, edad media 27	Sin comorbilidades	Citalopram 20 mg durante 1 día	No diferencias significativas; normalización de los patrones de activación cerebral	Inclusión de sujetos sin deterioro cognitivo, pocas tareas y falta de seguimiento

Nota. FFEE= funciones ejecutivas; TDM= Trastorno Depresivo Mayor; TEA= Trastorno del Espectro Autista.

Por otro lado, el Citalopram y la Fluoxetina administrados entre 8 y 15 semanas han mostrado mejorar la memoria (Shah et al., 2014) mientras que no afectan a las funciones

ejecutivas (Beglinger et al., 2014). En contraposición, la Sertralina y Fluvoxamina sí mejorarían las funciones ejecutivas mientras que no afectarían a la memoria (Brar et al., 2022).

En Sacktor et al. (2018) se ha encontrado un perfil asimétrico de la Paroxetina en las funciones ejecutivas en personas con Demencia asociada al VIH tras 24 semanas de intervención con mejora en fluidez, flexibilidad y velocidad de procesamiento, pero con un deterioro en memoria de trabajo.

En intervenciones con una única administración del ISRS o bien no se han encontrado diferencias significativas (Sambeth et al., 2015; Witchers et al., 2019) o se ha detectado un deterioro en memoria (Heckman et al., 2019). También se ha encontrado un perfil asimétrico con deterioro en flexibilidad y aprendizaje mientras que la inhibición se vio mejorada (Skandali et al., 2018). Estos resultados se reproducen en intervenciones relativamente cortas, no encontrando diferencias significativas (Langley et al., 2023) o encontrando beneficios únicamente en velocidad de procesamiento (Smith et al., 2018).

En cuanto a si el impacto en funciones ejecutivas afecta a la memoria y/o viceversa, se ha encontrado que una mejora en las funciones ejecutivas no repercute necesariamente de forma positiva en las funciones mnésicas (EUCTR2014-000231-16-SK, 2014; Sacktor et al., 2018; Smith et al., 2018). Por otro lado, una mejora en las funciones mnésicas no siempre se acompaña de un aumento del funcionamiento ejecutivo (Segura et al., 2021; Soczynska et al., 2014). Por tanto, no hay una relación bidireccional en la mejoría de estas dos funciones cognitivas superiores.

Con relación a si los cambios observados son suficientes para afectar a la vida cotidiana de los sujetos, los datos obtenidos son insuficientes para establecer conclusiones. Sin embargo, las evaluaciones subjetivas en cuatro estudios (EUCTR2014-000231-16-SK, 2014; Levada y Troyan, 2019; McIntyre et al., 2014; Smith et al., 2018) indican que los efectos detectados en pruebas objetivas también son percibidos por los participantes en su funcionamiento cotidiano. Cabe destacar que estos estudios usaron principalmente Vortioxetina, lo que impide generalizar los resultados a otros ISRS.

Los efectos expuestos hasta ahora presentan una importante limitación: la falta de seguimiento o el corto periodo de administración. Las guías clínicas aconsejan la administración durante un periodo mínimo de 6 meses (Lunghi et al., 2022). De todos los estudios, solo dos (Sacktor et al., 2018; Segura et al., 2021) alcanzan las 24 semanas de intervención, aunque con muestras pequeñas y demasiado específicas (Demencia asociada al VIH y TDM comórbido a un Trastorno de Atracón) por lo que la generalización de los resultados se ve muy limitada.

En cuanto a posibles variables moderadoras, ni la edad ni el sexo de los participantes ha mostrado tener un efecto en los resultados de las intervenciones. Referente a los diagnósticos, los ISRS se han mostrado más beneficiosos en psicopatologías, con o sin deterioro cognitivo. Los resultados encontrados no permiten emitir una conclusión en sujetos típicos y con trastornos neuropsicológicos. Además, las muestras de los estudios no incluían sujetos con historial de consumo de sustancias. Finalmente, la presencia de comorbilidades ha resultado ser relevante afectando de manera significativa la mejora en funciones ejecutivas (Segura et al., 2021). Sin embargo, solo un estudio contó con este tipo de muestra por lo que se requiere de más ensayos.

El tipo de ISRS sí ha sido relevante, siendo el Escitalopram y la Vortioxetina los más beneficiosos. Las diferentes posologías (5-20 mg) no han obtenido resultados diferenciales. No obstante, dadas las implicaciones clínicas, este hallazgo debe ser corroborado mediante investigaciones adicionales. Con relación a la duración, han sido necesarias al menos 4 semanas para obtener resultados, manteniéndose los efectos hasta las 24 semanas.

Discusión

Se ha encontrado un patrón diferencial en los efectos de los ISRS sobre la cognición. En poblaciones con psicopatologías como el TDM y el TOC, se observa una clara mejoría en las funciones ejecutivas, particularmente en dominios como la velocidad de procesamiento y la inhibición cognitiva. Este hallazgo respalda la hipótesis de que la normalización de los niveles de serotonina podría mitigar los déficits ejecutivos.

Respecto a la memoria, los resultados contradicen las expectativas iniciales, la mayoría de los estudios reportan preservación o incluso mejoría de la memoria, especialmente en las modalidades verbal y visual (Schulkens et al., 2022). Este fenómeno podría explicarse por la corrección de un hipotético déficit serotoninérgico basal en estas poblaciones clínicas (Pourhamzeh et al., 2021). Sin embargo, en voluntarios típicos o no se han encontrado diferencias o se ha observado un deterioro con Citalopram. Esto podría integrarse al plantear que inicialmente la administración de los ISRS podría tener un efecto negativo en la memoria pero que estos efectos desaparecen al alcanzar cierta estabilidad. Los resultados de Schulkens et al. (2022) y estudios como el de Sugrue (1983) apoyarían esta hipótesis. En adición, estudios como el de Riedel et al., (2002) plantearon la existencia de una relación en U invertida entre los niveles de 5-HT y el funcionamiento mnésico. Así, a partir de un nivel óptimo, tanto el incremento como el decremento de serotonina serían perjudiciales para el funcionamiento de la memoria.

La evidencia en poblaciones con trastornos neuropsicológicos resulta heterogénea, posiblemente debido a la complejidad fisiopatológica y a limitaciones metodológicas como el reducido tamaño muestral. Desde una perspectiva neurobiológica, los hallazgos plantean interrogantes sobre los mecanismos precisos mediante los cuales los ISRS modulan la cognición. La mejoría observada en pacientes con depresión podría relacionarse no solo con la normalización de los niveles de serotonina, sino también con efectos indirectos sobre la neuroplasticidad (Pourhamzeh et al., 2021). Por otro lado, los efectos dispares entre poblaciones clínicas y típicas sugieren que el impacto cognitivo de estos fármacos podría depender del estado funcional previo del sistema serotoninérgico (Riedel et al., 2002).

Desde el punto de vista clínico, estos hallazgos tienen implicaciones para la práctica asistencial, ya que refuerzan la necesidad de considerar el perfil cognitivo del paciente al momento de seleccionar un ISRS, particularmente en pacientes con quejas cognitivas. La evidencia sugiere que la Vortioxetina podría ofrecer ventajas, aunque se requieren más estudios comparativos para confirmarlo. Asimismo, los resultados subrayan la importancia clínica de monitorizar sistemáticamente los efectos cognitivos en poblaciones sin patología psiquiátrica que reciben estos fármacos por otras indicaciones.

Limitaciones y conclusión

Las limitaciones metodológicas identificadas, como la escasa representación de pacientes con comorbilidades, el predominio de población con Trastorno Depresivo Mayor, el riesgo de sesgo detectado o la heterogeneidad en los diseños experimentales impiden extraer conclusiones definitivas, generalizables y extrapolables a otras condiciones neuropsiquiátricas. Adicionalmente, la corta duración de la mayoría de los estudios y la falta de seguimiento de los mismos impide extraer conclusiones a largo plazo. Futuras investigaciones deberían abordar estas carencias mediante estudios longitudinales que alcancen al menos los 6 meses de duración de tratamiento con muestras mejor caracterizadas, que permitan establecer relaciones más precisas entre los parámetros farmacológicos, las características clínicas y los resultados cognitivos.

De estos resultados, se derivan nuevas líneas de investigación. Sería conveniente profundizar en el efecto de estos fármacos en población con trastornos ansiosos dada la ausencia de estudios encontrados que lo aborden, teniendo en cuenta que los ISRS son la primera línea farmacológica en estos casos (Also Fontanet et al., 2024). Sería interesante valorar el potencial de estos fármacos como herramientas preventivas como el posible efecto protector de los ISRS ante recaídas en el TDM (Clevenger et al., 2018) y ante procesos de cronificación.

Conclusión

Esta revisión aporta evidencia sobre el potencial procognitivo de los ISRS en poblaciones clínicas, al tiempo que subraya la complejidad de sus efectos en función del contexto neurobiológico basal. Los hallazgos resaltan la importancia de adoptar un enfoque personalizado en el tratamiento farmacológico de los trastornos psiquiátricos, considerando tanto los síntomas afectivos como el perfil cognitivo.

El presente trabajo no recibió financiación específica de agencias del sector público, comercial o de organismos no gubernamentales.

Referencias

- Also Fontanet, A., Echiburu Salinas, N., & Pinto Asenjo, J. (2024). Tratamiento farmacológico de los trastornos de ansiedad. *Atención Primaria Práctica*, 6(1), 100189. <https://doi.org/10.1016/j.appr.2023.100189>
- Ampuero, E., Luarte, A., Flores, F., Soto, A., Pino, C., Silva, V., Erlandsen, M., Concha, T., & Wyneken, Ú. (2024). The multifaceted effects of fluoxetine treatment on cognitive functions. *Frontiers in Pharmacology*, 15, 1412420. <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1412420>
- American Psychiatric Association. (2022). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*, quinta edición, texto revisado (DSM-5-TR). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>
- Aznar, S., & El-Sayed Hervig, M. (2016). The 5-HT 2A serotonin receptor in executive function: Implications for neuropsychiatric and neurodegenerative diseases. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 64, 63–82. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.02.008>
- Baudry, A., Pietri, M., Launay, J. M., Kellermann, O., & Schneider, B. (2019). Multifaceted regulations of the serotonin transporter: Impact on antidepressant response. *Frontiers in Neuroscience*, 13, 91. <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00091>
- *Beglinger, L. J., Adams, W. H., Langbehn, D., Fiedorowicz, J. G., Jorge, R., Biglan, K., Caviness, J., Olson, B., Robinson, R. G., Kieburz, K., y Paulsen, J. S. (2014). Results of the citalopram to enhance cognition in Huntington disease trial. *Movement Disorders: Official Journal of the Movement Disorder Society*, 29(3), 401–405. <https://doi.org/10.1002/mds.25750>
- Bland, A. R., Roiser, J. P., Mehta, M. A., Schei, T., Boland, H., Campbell-Meiklejohn, D. K., Emsley, R. A., Munafo, M. R., Penton-Voak, I. S., Seara-Cardoso, A., Viding, E., Voon, V., Sahakian, B. J., Robbins, T. W., & Elliott, R. (2016). EMOTICOM: A neuropsychological test battery to evaluate emotion, motivation, impulsivity, and social cognition. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 10, 25. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2016.00025>
- Bramer, W. M., Rethlefsen, M. L., Kleijnen, J., & Franco, O. H. (2017). Optimal database combinations for literature searches in systematic reviews: A prospective exploratory study. *Systematic Reviews*, 6(1), 245. <https://doi.org/10.1186/s13643-017-0644-y>
- *Brar, J., Sidana, A., Chauhan, N., y Bajaj, M. K. (2022). A randomized, open-label pilot trial of selective serotonin reuptake inhibitors on neuropsychological functions in patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 151, 439–444. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2022.05.002>
- Chaudhari, K., Dhapkas, M., Kumar, A., & Ingle, R. (2024). Mental Disorders – A Serious Global Concern that Needs to Address. *International Journal of Pharmaceutical Quality Assurance*. <https://doi.org/10.25258/ijpqa.15.2.66>
- Clevenger, S. S., Malhotra, D., Dang, J., Vanle, B., & IsHak, W. W. (2018). The role of selective serotonin reuptake inhibitors in preventing relapses of major depressive disorder. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 8(1), 49–58. <https://doi.org/10.1177/2045125317737264>

- da Silva, F. C., Arancibia, B. A. V., da Rosa Iop, R., Gutierrez Filho, P. J. B., & da Silva, R. (2013). Escalas y listas de evaluación de la calidad de estudios científicos. *Revista Cubana de Información en Ciencias de la Salud (ACIMED)*, 24(3), 295-312.
- Downs, S. H., & Black, N. (1998). The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 52(6), 377-384. <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>
- Eagle, D. M., Bari, A., & Robbins, T. W. (2008). The neuropsychopharmacology of action inhibition: Cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. *Psychopharmacology*, 199(3), 439-456. <https://doi.org/10.1007/s00213-008-1127-6>
- *EUCTR2014-000231-16-SK. (2014). A study to evaluate the cognitive effect of a product named vortioxetine (used in depression) for patient with inadequate effect of other drugs for depression. These effects will be compared to those induced by a marketed comparator. Investigators and subjects will be blinded. <https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2014-000231-16-SK>
- Greve, K. W. (2001). The WCST-64: A standardized short-form of the Wisconsin Card Sorting Test. *The Clinical Neuropsychologist*, 15(2), 228-234. <https://doi.org/10.1076/clin.15.2.228.1901>
- Harvey, P. O., Fossati, P., Pochon, J. B., Levy, R., Lebastard, G., Lehericy, S., Allilaire, J. F., & Dubois, B. (2005). Cognitive control and brain resources in major depression: An fMRI study using the n-back task. *NeuroImage*, 26(3), 860-869. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.048>
- *Heckman, P., Blokland, A., & Sambeth, A. (2019). No interaction between rivastigmine and citalopram on memory and novelty processing in healthy human volunteers. *Journal of Psychopharmacology*, 33(2), 210-218. <https://doi.org/10.1177/0269881118796816>
- Higa, G., Viana, F., Francis-Oliveira, J., Cruvinel, E., Franchin, T., Marcourakis, T., Ulrich, H., & De Pasquale, R. (2024). Serotonergic neuromodulation of synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 257, 110036. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2024.110036>
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savović, J., Schulz, K. F., Weeks, L., & Sterne, J. A. C. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*, 343, d5928. <https://doi.org/10.1136/bmj.d5928>
- *Jensen, K. H. R., Urdanibia-Centelles, O., Dam, V. H., Köhler-Forsberg, K., Frokjaer, V. G., Knudsen, G. M., Jørgensen, M. B., & Ip, C. T. (2024). EEG abnormalities are not associated with poor antidepressant treatment outcome—A NeuroPharm study. *European Neuropsychopharmacology*, 79, 59-65. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2023.11.004>
- Kane, M. J., Conway, A. R. A., Miura, T. K., & Colflesh, G. J. H. (2007). Working memory, attention control, and the N-back task: A question of construct validity. *Journal of Experimental Psychology. Learning, Memory, and Cognition*, 33(3), 615-622. <https://doi.org/10.1037/0278-7393.33.3.615>
- *Keefe, R., Mahableshwarkar, A., Zajecka, J., Jacobson, W., & Chen, Y. (7-11 December, 2014). Efficacy of vortioxetine on cognitive function in patients with major depressive disorder: Cognitive test performance results: From a randomized, double-blind,

- duloxetine-referenced, placebo-controlled. [Conference]. 53rd Annual Meeting of the American-College-of-Neuropsychopharmacology (ACNP) *Neuropsychopharmacology*, 39(Suppl. 1), S389-S390.
- Kendrick, T., Taylor, D., & Johnson, C. (2019). Which first-line antidepressant?. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 69 680, 114-115. <https://doi.org/10.3399/bjgp19X701405>
- Khan, Y. S., Khodoruth, M. A. S., Albobali, Y., & Haddad, P. M. (2023). SSRI withdrawal syndrome in children and adolescents: A narrative literature review. *Expert Opinion on Drug Safety*, 22(5), 381–390. <https://doi.org/10.1080/14740338.2023.2224557>
- *Langley, C., Armand, S., Luo, Q., Savulich, G., Segerberg, T., Søndergaard, A., Pedersen, E. B., Svart, N., Overgaard-Hansen, O., Johansen, A., Borgsted, C., Cardinal, R. N., Robbins, T. W., Stenbæk, D. S., Knudsen, G. M., & Sahakian, B. J. (2023). Chronic escitalopram in healthy volunteers has specific effects on reinforcement sensitivity: A double-blind, placebo-controlled semi-randomised study. *Neuropsychopharmacology*, 48(4), 664–670. <https://doi.org/10.1038/s41386-022-01523-x>
- *Levada, O., & Troyan, A. (2019). Cognitive-functional relationships in major depressive disorder: Crucial data from a Ukrainian open-label study of vortioxetine versus escitalopram. *Journal of Affective Disorders*, 250, 114-122. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.03.040>
- Lezak, M. D. (2004). Executive Functions and Motor Performance. En M. D. Lezak, D. B. Howieson & D. W. Loring (Eds.), *Neuropsychological Assessment* (pp. 611–646). Oxford University Press.
- *Li, Z., Wu, T., Xiong, Y., Zhang, X., Bao, Y., Guo, L., Han, B., Li, S., Wang, Y., Lu, L., & Wang, X. (2023). A pilot study on improvements in attention function in major depressive disorder after 12 weeks of escitalopram monotherapy or combined treatment with agomelatine. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1188175. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1188175>
- Lunghi, C., Dugas, M., Leclerc, J., Poluzzi, E., Martineau, C., Carnovale, V., Stéfan, T., Blouin, P., Lépine, J., Jalbert, L., Suarez, N., Svyntozelska, O., Dery, M., Ekanmian, G., Nogueira, D., Akinola, P., Turcotte, S., Skidmore, B., & LeBlanc, A. (2022). Global prevalence of antidepressant drug utilization in the community: protocol for a systematic review. *BMJ Open*, 12(5), e062197. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-062197>
- *Manna, C., Ranjan, R., Kumar, P., Ahmad, S., & Nath, S. (2023). Effect of vortioxetine versus venlafaxine on cognitive functions in adults with major depressive disorder: A randomized-controlled trial. *Indian Journal of Psychiatry*, 65(8), 815-824. https://doi.org/10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_160_23
- McGuinness, L. A., & Higgins, J. P. T. (2021). Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. *Research Synthesis Methods*, 12(1), 55–61. <https://doi.org/10.1002/jrsm.1411>
- *McIntyre, R., Lophaven, S., & Olsen, C. (2014). A randomized, double-blind, placebo-controlled study of vortioxetine on cognitive function in depressed adults. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, 17(10), 1557-1567. <https://doi.org/10.1017/S1461145714000546>

- *McIntyre, R., Subramaniapillai, M., Park, C., Zuckerman, H., Cao, B., Lee, Y., Iacobucci, M., Nasri, F., Fus, D., Bowie, C., Tran, T., Rosenblat, J., & Mansur, R. (2020). The THINC-it Tool for cognitive assessment and measurement in major depressive disorder: Sensitivity to change. *Frontiers in Psychiatry*, 11, 546. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00546>
- Meyers, J. E., & Meyers, K. R. (1995). *Rey complex figure test and recognition trial (RCFT)*. Odessa.
- Moreno-Agostino, D., Wu, Y., Daskalopoulou, C., Hasan, M., Huisman, M., & Prina, M. (2020). Global trends in the prevalence and incidence of depression: A systematic review and meta-analysis.. *Journal of Affective Disorders*, 281, 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.12.035>
- Nicoll, R. A. (2017). A brief history of long-term potentiation. *Neuron*, 93(2), 281–290. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.12.015>
- Norman, T. R. (2021). Antidepressant treatment of depression in the elderly: Efficacy and safety considerations. *OBM Neurobiology*, 5(4), 108. <https://doi.org/10.21926/obm.neurobiol.2104108>
- Olekhnovitch, R., Hoertel, N., Limosin, F., Blanco, C., Olsson, M., Fagot-Campagna, A., Fossati, P., Haffen, E., Goldberg, M., Zins, M., & Lemogne, C. (2020). Using filled prescription sequences to rank antidepressants according to their acceptability in the general population: The Constances cohort. *Journal of Psychiatric Research*, 123, 72-80. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.01.017>
- Paul, R. H., Lawrence, J., Williams, L. M., Richard, C. C., Cooper, N., & Gordon, E. (2005). Preliminary validity of "integneuro™": A new computerized battery of neurocognitive tests. *International Journal of Neuroscience*, 115(11), 1549–1567. <https://doi.org/10.1080/00207450590957890>
- Pehrson, A. L., & Sanchez, C. (2014). Serotonergic modulation of glutamate neurotransmission as a strategy for treating depression and cognitive dysfunction. *CNS Spectrums*, 19(2), 121–133. <https://doi.org/10.1017/S1092852913000540>
- Pershad, D., & Verma, S. K. (1990). *Hand-book of PGI battery of brain dysfunction (PGI-BBD)*. National Psychological Corporation.
- Pourhamzeh, M., Moravej, F., Arabi, M., Shahriari, E., Mehrabi, S., Ward, R., Ahadi, R., & Joghataei, M. (2021). The roles of serotonin in neuropsychiatric disorders. *Cellular and Molecular Neurobiology*, 42, 1671 - 1692. <https://doi.org/10.1007/s10571-021-01064-9>
- Rao, S.L., Subbakrishna, D.K & Gopukumar, K. (2004). *NIMHANS (Institute). NIMHANS Neuropsychology Battery-2004 [Manual]*. National Institute of Mental Health and Neurosciences.
- Riedel, W. J., Klaassen, T., Griez, E., Honig, A., Menheere, P. P., & van Praag, H. M. (2002). Dissociable hormonal, cognitive and mood responses to neuroendocrine challenge: Evidence for receptor-specific serotonergic dysregulation in depressed mood. *Neuropsychopharmacology: Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 26(3), 358–367. [https://doi.org/10.1016/S0893-133X\(01\)00361-X](https://doi.org/10.1016/S0893-133X(01)00361-X)
- Rong, J., Wang, X., Cheng, P., Li, D., & Zhao, D. (2025). Global, regional and national burden of depressive disorders and attributable risk factors, from 1990 to 2021: Results from the

- 2021 Global Burden of Disease study. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 227(4), 688–697. <https://doi.org/10.1192/bjp.2024.266>
- *Sacktor, N., Skolasky, R., Moxley, R., Wang, S., Mielke, M., Munro, C., Steiner, J., Nath, A., Haughey, N., & McArthur, J. (2018). Paroxetine and fluconazole therapy for HIV-associated neurocognitive impairment: Results from a double-blind, placebo-controlled trial. *Journal of Neurovirology*, 24(1), 16–27. <https://doi.org/10.1007/s13365-017-0587-z>
- Sahakian, B. J., & Owen, A. M. (1992). Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: Discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 85(7), 399–402.
- *Sambeth, A., Riedel, W. J., Klinkenberg, I., Kähkönen, S., & Blokland, A. (2015). Biperiden selectively induces memory impairment in healthy volunteers: No interaction with citalopram. *Psychopharmacology*, 232(11), 1887–1897. <https://doi.org/10.1007/s00213-014-3822-9>
- Sapkota, H. P. (2023). *The role of serotonin in synaptic plasticity: Detailed characterisation of the effect of serotonin on long-term potentiation across the hippocampus* (tesis doctoral, Universidad de Leicester). <https://doi.org/10.25392/leicester.data.24624615>
- Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The Stroop color and word test. *Frontiers in Psychology*, 8(557). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2017.00557>
- Schmidt, M. (1996). *Rey auditory verbal learning test: a handbook*. Western Psychological Services.
- Schulkens, J. E., Deckers, K., Jenniskens, M., Blokland, A., Verhey, F. R., y Sobczak, S. (2022). The effects of selective serotonin reuptake inhibitors on memory functioning in older adults: A systematic literature review. *Journal of Psychopharmacology*, 36(5), 578–593. <https://doi.org/10.1177/02698811221080462>
- *Segura-Garcia, C., Rania, M., Carbone, E., de Filippis, R., Aloï, M., Caroleo, M., Grasso, G., Calabrò, G., Fazio, G., Staltari, F., Falvo, A., Pugliese, V., Gaetano, R., Steardo, L., & De Fazio, P. (2021). Naturalistic and uncontrolled pilot study on the efficacy of vortioxetine in binge eating disorder with comorbid depression. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 635502. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2021.635502>
- Seyedabadi, M., Fakhfour, G., Ramezani, V., Mehr, S. E., & Rahimian, R. (2014). The role of serotonin in memory: Interactions with neurotransmitters and downstream signaling. *Experimental Brain Research*, 232(3), 723–738. <https://doi.org/10.1007/s00221-013-3818-4>
- *Shah, D., Desai, C., & Dikshit, R. (2014). An analysis of the effects of three commonly prescribed antidepressant agents on memory function. *Drugs and Therapy Perspectives*, 30(3), 112–116. <https://doi.org/10.1007/s40267-013-0082-4>
- *Shilyansky, C., Williams, L., Gyurak, A., Harris, A., Usherwood, T., y Etkin, A. (2016). Effect of antidepressant treatment on cognitive impairments associated with depression: A randomised longitudinal study. *The Lancet. Psychiatry*, 3(5), 425–435. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)00012-2](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)00012-2)
- *Skandali, N., Rowe, J. B., Voon, V., Deakin, J. B., Cardinal, R. N., Cormack, F., Passamonti, L., Bevan-Jones, W. R., Regenthal, R., Chamberlain, S. R., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2018). Dissociable effects of acute SSRI (escitalopram) on executive, learning and emotional functions in healthy humans. *Neuropsychopharmacology*, 43(13), 2645–2651. <https://doi.org/10.1038/s41386-018-0229-z>

- *Smith, J., Browning, M., Conen, S., Smallman, R., Buchbjerg, J., Larsen, K. G., Olsen, C. K., Christensen, S. R., Dawson, G. R., Deakin, J. F., Hawkins, P., Morris, R., Goodwin, G., & Harmer, C. J. (2018). Vortioxetine reduces BOLD signal during performance of the N-back working memory task: A randomized neuroimaging trial in remitted depressed patients and healthy controls. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1127–1133. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.104>
- *Soczynska, J., Ravindran, L., Styra, R., McIntyre, R., Cyriac, A., Manierka, M., y Kennedy, S. (2014). The effect of bupropion XL and escitalopram on memory and functional outcomes in adults with major depressive disorder: Results from a randomized controlled trial. *Psychiatry Research*, 220(1-2), 245-250. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2014.06.053>
- Sugrue M. F. (1983). Chronic antidepressant therapy and associated changes in central monoaminergic receptor functioning. *Pharmacology & Therapeutics*, 21(1), 1–33. [https://doi.org/10.1016/0163-7258\(83\)90065-7](https://doi.org/10.1016/0163-7258(83)90065-7)
- Sullivan, M. J., Hall, E., Bartolacci, R., Sullivan, M. E., & Adams, H. (2002). Perceived cognitive deficits, emotional distress and disability following whiplash injury. *Pain Research and Management*, 7(3), 120-126. <https://doi.org/10.1155/2002/502984>
- Szoke-Kovacs, Z., More, C., Szoke-Kovacs, R., Máthé, E., & Frecska, E. (2020). Selective inhibition of the serotonin transporter in the treatment of depression: Sertraline, fluoxetine and citalopram. *Official Journal of the Hungarian Association of Psychopharmacology*, 221, 4-15
- Universitat de València. (2024, 3 de mayo). *Evaluación de la calidad de los estudios incluidos - Revisiones sistemáticas en Ciencias de la Salud*. Consultado el 31 de marzo de 2025. https://uv-es.libguides.com/revisiones_sistematicas_Salud
- Walter, H., Bukstein, O., Abright, A., Keable, H., Ramtekkar, U., Ripperger-Suhler, J., & Rockhill, C. (2020). Clinical practice guideline for the assessment and treatment of children and adolescents with anxiety disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 59(10), 1107–1124. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2020.05.005>
- *Wang, Y., Lu, Z., & Xun, G. (2024). Effect of aripiprazole on promoting cognitive function and enhancing clinical efficacy in patients with first-episode depression on escitalopram: A randomized controlled trial. *Journal of Affective Disorders*, 344, 159-168. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2023.10.038>
- Wechsler, D. (2002). *WMS-III administration and scoring manual*. The Psychological Corporation.
- Wechsler, D. (2008). *Wechsler Adult Intelligence Scale--Fourth Edition (WAIS-IV)* [Database record]. APA PsycTests.
- *Witchers, R. H., Findon, J. L., Jelsma, A., Giampietro, V., Stoencheva, V., Robertson, D. M., Murphy, C. M., McAlonan, G., Ecker, C., Rubia, K., Murphy, D. G. M., & Daly, E. M. (2019). Modulation of brain activation during executive functioning in autism with citalopram. *Translational Psychiatry*, 9(1), 286. <https://doi.org/10.1038/s41398-019-0641-0>
- Yepes-Nuñez, J. J., Urrútia, G., Romero-García, M., & Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: Una guía actualizada para la publicación de revisiones

sistemáticas. *Revista Española de Cardiología*, 74(9), 790–799.
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>

- *Yoo, I., Woo, J., Lee, S., Fava, M., Mischoulon, D., Papakostas, G., Kim, E., Chung, S., Ha, J., y Jeon, H. (2015). Influence of anxiety symptoms on improvement of neurocognitive functions in patients with major depressive disorder: A 12-week, multicenter, randomized trial of tianeptine versus escitalopram, the CAMPION study. *Journal of Affective Disorders*, 185, 24-30. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2015.06.038>

Apéndice A.

Riesgo de Sesgo en los ECA Detallado Según RoB2 de Cochrane (Higgins et al., 2011)

Basic information		Domain 1. Randomization process					Domain 2. Deviations from intended interventions								Domain 3. Missing outcome data						Domain 4. Measurement of the outcome						Domain 5. Selection of the reported result					Domain 6. Overall Bias			
Unique ID	1.1	1.2	1.3	1.0 Algorithm result	1.0 Assessor's Judgement	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7	2.0 Algorithm result	2.0 Assessor's Judgement	3.1	3.2	3.3	3.4	3.0 Algorithm result	3.0 Assessor's judgement	4.1	4.2	4.3	4.4	4.5	4.0 Algorithm result	4.0 Assessor's Judgement	5.1	5.2	5.3	5.0 Algorithm result	5.0 Assessor's Judgement	Algorithm m's overall Judgement	Assessor's overall Judgement	
Beglinger et al. (2014)	Y	Y	N	Low	Low	N	N	A	A	A	Y	A	Low	Low	N	N	N	A	Low	Low	N	N	Y	N	A	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Low	Low	
Brar et al. (2022)	Y	P	N	Low	Low	Y	Y	P	N	N	Y	N	Low	Low	Y	N	N	N	Low	Low	N	N	Y	P	N	Low	Low	Y	P	P	Low	Low	Low	Low	
	Y							N	A	A	A	A					A	A					N	A				N	N						
EUCTR2014-000231-16-SK(2014)	Y	P	N	Low	Low	N	N	N	N	N	P	N	Low	Low	N	P	N	N	Low	Low	N	N	N	N	A	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Low	Low	
	Y							A	A	A	Y	A			N	N	A	A					N	A	A										
Keefe et al. (2014)	Y	P	N	Low	Low	N	N	N	N	N	Y	N	Low	Low	P	P	N	N	Low	Low	N	N	N	N	A	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Low	Low	
	Y							A	A	A	A	A			N	Y	A	A					N	A	A										
Levada y Troyan (2019)	Y	P	N	Low	Low	Y	Y	N	N	N	N	P	Some concerns	Some concerns	N	P	N	N	Low	Low	N	N	Y	N	N	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Some concerns	Some concerns	
	Y							A	A	A	I	N			N	N	A	A					N	A	A			Y	N	N					
Manna et al. (2023)	Y	P	N	Low	Low	Y	Y	N	N	N	Y	N	Low	Low	P	N	N	N	Low	Low	N	N	Y	N	N	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Low	Low	
	Y							A	A	A	A	A			Y	A	A	A					N	A	A										
McIntyre et al. (2014)	Y	Y	N	Low	Low	N	N	N	N	N	P	N	Some concerns	Some concerns	Y	N	N	N	Low	Low	N	N	N	N	A	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Some concerns	Some concerns	
								A	A	A	N	A					A	A	A					N	A	A			Y	N	N				
Sacktor et al. (2018)	Y	P	N	Low	Low	N	N	N	N	N	Y	N	Low	Low	Y	N	N	N	Low	Low	N	N	N	N	A	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Low	Low	
	Y							A	A	A	A	A					A	A	A					N	A	A									
Shilyansky et al. (2016)	Y	P	N	Low	Low	N	N	N	N	N	N	P	Some concerns	Some concerns	Y	N	N	N	Low	Low	N	N	N	N	A	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Some concerns	Some concerns	
	Y							A	A	A	A	N					A	A	A					N	A	A			Y	N	N				
Soczynska et al. (2014)	Y	P	N	Low	Low	N	N	N	N	N	P	N	Low	Low	Y	N	N	N	Low	Low	N	N	N	N	A	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Low	Low	
	Y							A	A	A	Y	A					A	A	A					N	A	A									
Smith et al. (2018)	Y	P	N	Low	Low	N	N	N	N	N	N	N	Some concerns	Some concerns	Y	N	N	N	Low	Low	N	N	N	N	A	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Some concerns	Some concerns	
	Y							A	A	A	I						A	A	A					N	A	A									
Wang et al. (2024)	Y	P	N	Low	Low	Y	Y	N	N	N	N	P	Some concerns	Some concerns	Y	N	N	N	Low	Low	N	N	Y	N	N	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Some concerns	Some concerns	
	Y							A	A	A	N	A					A	A	A					N	A	A									
Witchers et al. (2019)	Y	P	N	Low	Low	N	N	N	N	N	N	P	Some concerns	Some concerns	Y	N	N	N	Low	Low	N	N	N	N	A	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Some concerns	Some concerns	
	Y							A	A	A	N	A					A	A	A					N	A	A									
Yoo et al. (2015)	Y	P	N	Low	Low	Y	Y	N	N	N	N	N	Some concerns	Some concerns	Y	N	N	N	Low	Low	N	N	Y	N	N	Low	Low	Y	N	N	Low	Low	Some concerns	Some concerns	
	Y							A	A	A	A	A					A	A	A					N	A	A									

Apéndice B.*Riesgo de Sesgo en los Ensayos Clínicos Detallado Según la Lista de Downs y Black (1998)*

	Ítems	Heckman et al., (2019)	Jensen et al., (2024)	Langley et al., (2023)	Li et al., (2023)	McIntyre et al., (2020)	Sambeth et al., (2015)	Segura et al., (2021)	Shah et al., (2014)	Skandali et al., (2018)
	¿Se describe claramente la hipótesis/meta/objetivo del estudio?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	¿Los principales resultados que se van a medir están claramente descritos en la sección Introducción o Métodos?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Registro	¿Se describen claramente las características de la población de estudio incluida en el estudio?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	¿Están claramente descritas las intervenciones bajo estudio?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	¿Se describen claramente las distribuciones de los principales factores de confusión en cada grupo de participantes del estudio que se van a comparar?	0	2	2	2	2	0	1	0	2
	¿Se describen claramente los principales hallazgos del estudio?	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Ítems		Heckman et al., (2019)	Jensen et al., (2024)	Langley et al., (2023)	Li et al., (2023)	McIntyre et al., (2020)	Sambeth et al., (2015)	Segura et al., (2021)	Shah et al., (2014)	Skandali et al., (2018)
¿El estudio proporciona estimaciones de la variabilidad aleatoria (p. ej., error estándar, desviación estándar, intervalos de confianza, rango intercuartil) en los datos de los resultados principales?		1	1	1	1	1	1	1	1	1
¿Se han informado todos los eventos adversos/resultados negativos importantes que puedan ser consecuencia de la intervención?		1	0	0	0	0	1	0	0	1
¿Se han descrito las características de los participantes del estudio perdidos durante el seguimiento?		1	1	1	0	0	1	1	0	1
¿Se han informado valores de probabilidad reales (p. ej., 0,035 en lugar de <0,05) para los resultados principales, excepto cuando el valor de probabilidad sea inferior a 0,001?		1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total registro: /11		9	10	10	9	9	9	9	7	11
Validez externa	¿Los participantes solicitados del estudio eran representativos de toda la población de la que fueron reclutados?	0	0	0	0	1	0	0	1	0
	¿Fueron los participantes del estudio que aceptaron participar representativos de la población?	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Ítems	Heckman et al., (2019)	Jensen et al., (2024)	Langley et al., (2023)	Li et al., (2023)	McIntyre et al., (2020)	Sambeth et al., (2015)	Segura et al., (2021)	Shah et al., (2014)	Skandali et al., (2018)
¿Fueron el personal, los lugares y las instalaciones donde se llevó a cabo el estudio representativos de la intervención que reciben la mayoría de los sujetos?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total validez externa: /3	1	1	1	1	2	1	1	2	1
¿ Se intentó cegar a los participantes del estudio a la intervención que recibieron?	1	0	1	0	0	1	0	0	1
¿Se intentó cegar a quienes miden los principales resultados de la intervención?	1	1	1	1	0	1	0	0	1
Si alguno de los resultados del estudio se basó en “extracción de datos”, ¿quedó claro?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
En los ensayos y estudios de cohortes, ¿los análisis se ajustan a diferentes duraciones de seguimiento de los participantes del estudio, o en los estudios de casos y controles, ¿el período de tiempo entre la intervención y el resultado es el mismo para los casos y los controles?	1	1	1	0	1	1	1	1	1
¿Se utilizaron pruebas estadísticas adecuadas para evaluar los principales resultados?	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Ítems		Heckman et al., (2019)	Jensen et al., (2024)	Langley et al., (2023)	Li et al., (2023)	McIntyre et al., (2020)	Sambeth et al., (2015)	Segura et al., (2021)	Shah et al., (2014)	Skandali et al., (2018)
Validez interna-confusión	¿Fue confiable el cumplimiento de la intervención?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	¿Las principales medidas de resultado utilizadas fueron precisas (valores válidos y fiables)?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
	Total validez interna-sesgo: /7	7	6	7	5	5	7	5	5	7
Validez interna-confusión	¿Los participantes del estudio estaban en los diferentes grupos de intervención (ensayos y estudios de cohortes) o los casos y controles (estudios de casos y controles) se reclutaron de la misma población?	1	1	1	0	0	1	1	1	0
	¿Los participantes del estudio estaban en los diferentes grupos de intervención (ensayos y estudios de cohortes) o se reclutaron los casos y controles (estudios de casos y controles) durante el mismo período de tiempo?	1	1	1	1	0	1	1	1	1
	¿Se asignaron aleatoriamente los participantes del estudio a grupos de intervención?	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Ítems	Heckman et al., (2019)	Jensen et al., (2024)	Langley et al., (2023)	Li et al., (2023)	McIntyre et al., (2020)	Sambeth et al., (2015)	Segura et al., (2021)	Shah et al., (2014)	Skandali et al., (2018)
¿Se ocultó la asignación aleatoria de la intervención tanto a los participantes del estudio como al personal de la intervención hasta que el reclutamiento fue completo e irre recuperable?	0	0	1	0	0	1	0	0	0
¿Hubo ajustes adecuados por factores de confusión en los análisis de los que se extrajeron los principales hallazgos?	0	1	1	1	1	0	1	0	1
¿Se tuvieron en cuenta las pérdidas de participantes del estudio durante el seguimiento?	0	0	1	0	1	1	1	0	1
Total validez interna-confusión: /6	2	3	5	2	2	4	4	2	3
Poder ¿El estudio tiene el poder suficiente para detectar un efecto clínicamente significativo, donde el valor de probabilidad de que se deba al azar es <5%?	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total poder: /1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Total: /28	20	21	24	18	19	22	20	17	23

