



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en Farmacia

PAPEL DE LA VORTIOXETINA EN EL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA Y ADOLESCENTE.

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Autor: Onofre Reus Soriano

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutor/es: Ani Gasparyan Hovhannisyan

ÍNDICE

RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	3
Contexto general del trastorno depresivo mayor en población infantojuvenil .	3
Tratamientos actuales y necesidades no cubiertas	12
Vortioxetina: Farmacología y justificación como alternativa.....	21
OBJETIVOS	25
MATERIALES Y MÉTODOS	25
Estudios incluidos	25
Parámetros e instrumentos de evaluación clínica	27
RESULTADOS	29
Perfil farmacocinético y rango posológico en población pediátrica	30
Eficacia clínica en el Trastorno Depresivo Mayor	31
Perfil de seguridad, tolerabilidad y adherencia	35
CONCLUSIONES.....	40
BIBLIOGRAFÍA	41

RESUMEN

El Trastorno Depresivo Mayor (TDM) en niños y adolescentes presenta una elevada incidencia y tiene un impacto importante en el neurodesarrollo. Además, el arsenal terapéutico actual es limitado, reduciéndose prácticamente al uso de fluoxetina, y dejando sin opciones a los casos sin respuesta al tratamiento. En este contexto, la vortioxetina surge como una potencial alternativa gracias a su mecanismo multimodal, con posibles ventajas terapéuticas.

Los objetivos son evaluar la eficacia clínica y el perfil de seguridad de la vortioxetina en el TDM pediátrico y adolescente. Específicamente se analiza, con la evidencia disponible de actualidad, su impacto en la sintomatología depresiva y cognitiva y su perfil de eventos adversos frente a placebo u otros tratamientos.

Se realizó una revisión sistemática bajo metodología PICO y directrices PRISMA en PubMed y Embase (2016-2026). Finalmente se seleccionaron 10 estudios.

El análisis farmacocinético de vortioxetina mostró una exposición al fármaco un 30-40% menor en adolescentes que en niños. En la fase aguda (8 semanas), la vortioxetina no alcanzó significación estadística frente al placebo en la escala CDRS-R, condicionada por una respuesta al placebo superior al 50%. No obstante, a largo plazo (18 meses), la tasa de remisión alcanzó el 84% y se observó una mejora en la funcionalidad auto-reportada (PedsQL). En seguridad, destaca su neutralidad metabólica y cardiovascular y la preservación del sueño. Sin embargo, presentó una incidencia de náuseas del 19,3% (frente al 6,5% de fluoxetina) y un incumplimiento del 25-28% detectado en niveles plasmáticos.

La evidencia actual es insuficiente para posicionar a la vortioxetina como primera línea. Sin embargo, su perfil de seguridad y su impacto positivo en funcionalidad y calidad de vida la convierten en una alternativa de segunda línea a considerar, especialmente en casos de resistencia terapéutica o necesidad de evitar efectos secundarios específicos.

INTRODUCCIÓN

Contexto general del trastorno depresivo mayor en población infantojuvenil

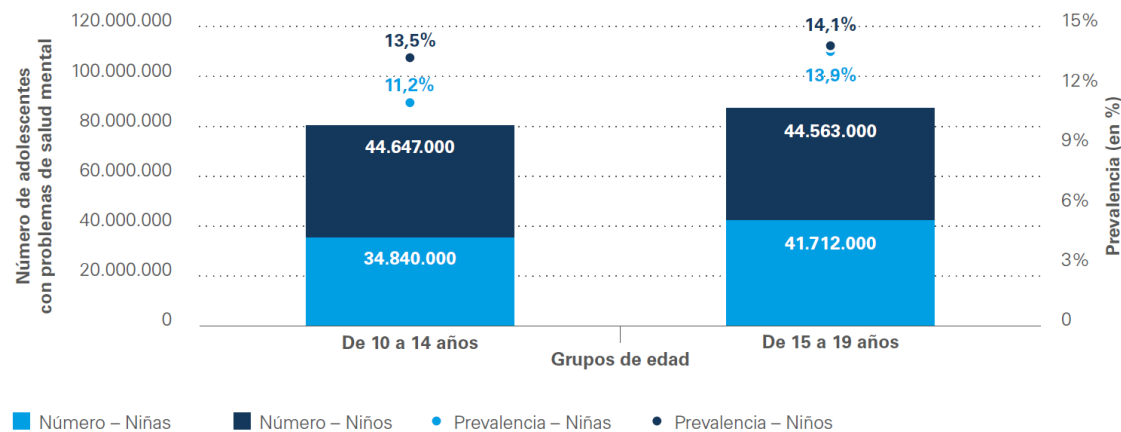
El término “depresión” hace referencia a un estado emocional caracterizado por sentimientos de tristeza, anhedonia, desesperanza e incluso irritabilidad o frustración. Si bien puede tratarse de una situación transitoria, en función de su intensidad, duración y características se definirá como Trastorno Depresivo Mayor (TDM). Este es un trastorno afectivo complejo con una etiología multifactorial: presenta un fuerte componente biológico (genético y neuroquímico), pero también está ligada a factores ambientales. La influencia del entorno adquiere una relevancia crítica en la población infantil y juvenil. Al encontrarse en una etapa de neurodesarrollo clave, el impacto de este trastorno sumado a la alta plasticidad cerebral puede condicionar la madurez del individuo, comprometiendo diferentes dimensiones, no solo en el ámbito personal, sino también en el social y profesional o académico.

El contexto global actual juega un papel determinante en la salud mental de las personas. Tanto el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) [1] de la Asociación Americana de Psiquiatría como la Organización Mundial de la Salud (OMS) [2] coinciden en señalar que se trata de un problema de salud prevalente, con una incidencia en aumento y una aparición más precoz.

Epidemiología y prevalencia en niños y adolescentes.

Partiendo de un escenario global, alrededor del 4% de la población mundial padece depresión según la OMS, lo que equivale aproximadamente a 332 millones de personas. Y aunque se asocia generalmente a la edad adulta (el 5,7 % de los adultos), no podemos ignorar su presencia en edades tempranas. Actualmente, se estima que uno de cada siete niños y adolescentes (de entre 10 y 19 años) tienen un trastorno mental diagnosticado (Figura 1). De entre estos

trastornos, la depresión y ansiedad representan en torno al 40%, llegando incluso al 56.3% en la franja de 10 a 14 años (Figura 2). Esto supone que alrededor del 5,2% de los niños y adolescentes de entre 10 y 19 años sufren de depresión o ansiedad, números que se acercan bastante a los datos en adultos [3].



Nota: Las cifras se han redondeado hasta la cifra de 1.000 más cercana; los cálculos están basados en los siguientes trastornos: depresión, ansiedad, bipolaridad, alimentación, espectro autista, conducta, esquizofrenia, discapacidad intelectual idiopática, déficit de atención/hiperactividad (TDAH) y un grupo de trastornos de la personalidad.

Figura 1. Estimación de la prevalencia y el número de adolescentes con trastornos mentales a nivel mundial, 2019. Extraído de Estado Mundial de la Infancia (Unicef) [3].

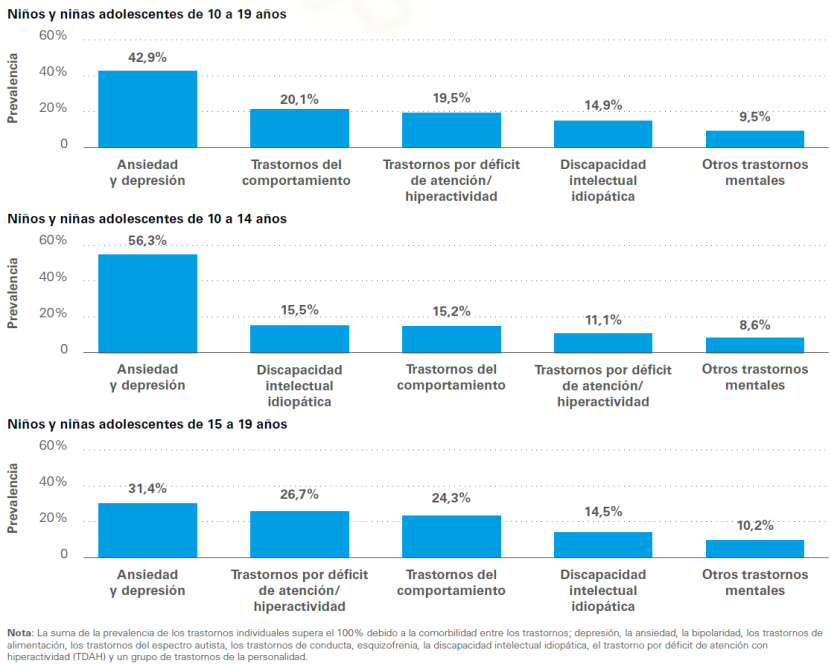


Figura 2. Entre las niñas y niños de 10 a 19 años con trastornos mentales, prevalencia de ansiedad, depresión y otros trastornos, 2019. Extraído de Estado Mundial de la Infancia (Unicef) [3].

En cuanto a la distribución por sexos, las mujeres tienen mayor riesgo de padecer TDM. Estas diferencias parecen ser menos pronunciadas por debajo de los 11 años, pero aumentan considerablemente al alcanzar la pubertad. A partir de los 12 años, las niñas tienen más del doble de riesgo de sufrir depresión que los niños (OR 2.37), entre los 13 y 15 años alcanzan su mayor diferencia (OR 3.02) y desciende ligeramente entre los 16 y 19 años (OR 2.69), estabilizándose (OR 1.95) en la edad adulta [4].

La tendencia ascendente de la depresión en los últimos años está estrechamente vinculada con la situación vivida por el COVID-19. Según la Asociación Española de Pediatría (AEP), la pandemia ha contribuido a que el número de menores con trastornos de salud mental se incremente un 47% [5]. El confinamiento, la incertidumbre sociosanitaria y el estado de alarma internacional han generado un entorno propicio para el aumento y la exacerbación de los cuadros depresivos. Si bien en estudios longitudinales más recientes (2024-2025) parece observarse un patrón de descenso en sintomatología emocional, mejorar la salud mental de los jóvenes sigue suponiendo un reto: alrededor del 5% presentan sintomatología depresiva o trastornos de la conducta alimentaria (TCA) [6].

A este contexto de inestabilidad global por la pandemia o conflictos bélicos recientes se suma un determinante sociológico crucial como es la transformación digital. La exposición cada vez más precoz a pantallas y el uso intensivo de dispositivos móviles y redes sociales se han correlacionado con un deterioro en la salud emocional de los jóvenes. Si bien las nuevas tecnologías son herramientas fundamentales de desarrollo, la evidencia sugiere que su uso desregulado en etapas tempranas constituye un factor de riesgo emergente para la patología depresiva [7].

Bases neurobiológicas y fisiopatología.

Para comprender las bases fisiopatológicas de la depresión, el punto de partida es la hipótesis monoaminérgica clásica. Esta teoría postula que el trastorno deriva de un déficit en el espacio sináptico de neurotransmisores como la

serotonina (5-HT), la noradrenalina (NA) y la dopamina (DA) [8]. Sin embargo, aunque esta idea fue clave para desarrollar los primeros antidepresivos y sigue siendo la base del mecanismo de acción de la mayoría de antidepresivos actuales, no lograba explicar por qué los fármacos tardan semanas en hacer efecto, ni por qué otras sustancias que también elevan drásticamente las monoaminas (como los estimulantes) carecen de efecto antidepresivo [9].

La neurociencia actual ha tratado de hallar una respuesta, demostrando que el trastorno va ligado a un profundo deterioro de la neuroplasticidad cerebral. Aunque los antidepresivos elevan las monoaminas en cuestión de horas, su verdadero impacto terapéutico ocurre en el interior de la célula, requiriendo semanas para sintetizar factores neurotróficos, fundamentalmente el BDNF (Factor de Crecimiento Derivado del Cerebro). Hoy la evidencia confirma que la acción de esta proteína es indispensable para el éxito del tratamiento: si no se logra reparar el daño neuronal y restaurar las conexiones en áreas críticas como el hipocampo, los fármacos convencionales pierden su eficacia [10].

En consonancia con esta reestructuración neuronal, diferentes revisiones de estudios basados en técnicas de neuroimagen han evidenciado que la depresión se asocia con alteraciones estructurales tangibles [11–13]. Concretamente, en pacientes con depresión mayor se ha observado una reducción significativa del volumen en el hipocampo y la corteza prefrontal; un nivel de atrofia que se correlaciona directamente con la duración del trastorno, su gravedad y el tiempo transcurrido sin tratamiento. Además, las regiones límbicas implicadas en el procesamiento emocional, como la amígdala, presentan una marcada hiperreactividad frente a agentes estresores, llegando a mostrar un incremento de su volumen. Estos estudios coinciden en que dichas modificaciones no son permanentes y pueden revertirse tras un tratamiento exitoso o la interrupción de la exposición al estrés.

Este daño en la arquitectura cerebral está íntimamente ligado a la neurotoxicidad provocada por la desregulación de otros sistemas. Por un lado, destaca el

desequilibrio entre las redes de aminoácidos: un déficit inhibitorio gabaérgico frente a un exceso de glutamato (Glut). Esta sobrecarga genera una excitotoxicidad que contribuye directamente a la pérdida de densidad glial y al deterioro de la plasticidad [14]. Por otro lado, cobra especial relevancia la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA); esta alteración neuroendocrina evidencia cómo el estrés crónico y ambiental daña directamente la estructura y función del cerebro [11].

Resulta fundamental señalar que esta compleja arquitectura fisiopatológica puede tener una base genética. Variaciones hereditarias, como los polimorfismos en el transportador de 5-HT, parecen estar relacionadas tanto con la vulnerabilidad individual de cada paciente para sufrir estas alteraciones como con su respuesta terapéutica a los fármacos [15].

Características clínicas y diagnóstico diferencial.

A pesar de la profundidad de las alteraciones neurobiológicas y estructurales descritas, la ausencia actual de biomarcadores validados y accesibles en la práctica clínica diaria imposibilita un diagnóstico basado exclusivamente en parámetros analíticos o de imagen. Toda la complejidad biológica se traduce, en la práctica, en una serie de síntomas emocionales, cognitivos y físicos característicos del trastorno depresivo. Por este motivo, la evaluación del TDM sigue siendo un proceso fundamentalmente clínico. El diagnóstico no se basa en medir desajustes químicos, sino en la observación y la entrevista para identificar este patrón sintomático que altera profundamente el día a día del paciente.

Actualmente, la comunidad científica se apoya en criterios diagnósticos estandarizados centrados en el cuadro clínico de los pacientes. El manual más extendido en la psiquiatría actual es el DSM-5, confirmándose el diagnóstico de TDM si cinco o más síntomas de los descritos a continuación (Tabla 1) están presentes durante un periodo mínimo de dos semanas. Es requisito indispensable que al menos uno de ellos sea el estado de ánimo depresivo o la pérdida de interés/placer (anhedonia), y que el cuadro genere un malestar

clínicamente significativo o deterioro funcional. Esta información será recogida por un especialista en psiquiatría a partir de entrevistas con el paciente y sus familiares.

Criterios diagnósticos para el trastorno depresivo mayor DSM-5
Estado de ánimo depresivo la mayor parte del día.
Anhedonia.
Cambios significativos (> 5%) de peso, o del apetito.
Insomnio (a menudo insomnio de mantenimiento del sueño) o hipersomnia.
Agitación o retardo psicomotor observado por otros (no informado por el mismo paciente).
Fatiga o pérdida de energía.
Sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiada.
Indecisión o capacidad disminuida para pensar o concentrarse.
Pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, intento o plan específico para suicidarse.

Tabla 1: Criterios diagnósticos para el trastorno depresivo mayor DSM-5. Fuente: elaboración propia a partir de DSM-5 [1].

Si bien este método diagnóstico es válido, habría que tener en cuenta las diferencias que existen en la población infanto-juvenil, pudiéndose manifestar el estado depresivo de formas muy diversas. Los síntomas clínicos más frecuentes varían según la edad, pudiéndose agrupar algunas características comunes por grupos etarios (Tabla 2). La principal diferencia que caracteriza al TDM en la infancia y la adolescencia es la irritabilidad (disforia), que puede sustituir al estado típico de tristeza generalizada observada en el adulto a la hora de establecer el diagnóstico. También destacan las quejas somáticas y trastornos de la conducta.

Edad	Manifestaciones clínicas predominantes	Trastornos asociados
<7 Años	Síntoma más frecuente: ansiedad Irritabilidad, rabietas frecuentes y llanto inmotivado. Quejas somáticas: cefaleas, dolores abdominales. Pérdida de interés en el juego y abulia. Alteraciones del desarrollo: fracaso en la ganancia de peso, retraso psicomotor o dificultad emocional.	Trastornos de ansiedad. Fobia escolar. Trastornos de la eliminación (enuresis, encopresis).
7 años - Pubertad	Sintomatología presente en 3 esferas: Esfera Afectiva: Irritabilidad, agresividad, apatía, tristeza, sensación de aburrimiento y culpabilidad. Esfera Cognitiva/Escolar: Baja autoestima, falta de concentración, descenso del rendimiento y fobia escolar. Esfera Somática: Cefaleas, dolor abdominal, insomnio/hipersomnía, cansancio, fatiga, bajo peso y alteraciones del apetito.	Trastornos de conducta. Problemas de relación con iguales.
Adolescencia	Sintomatología similar a pubertad: Conductas negativistas, disociales y agresividad. Aislamiento: Retraimiento social, descuido del aseo personal. Cognición: Anhedonia, autorreproches y pensamientos suicidas. Abuso de alcohol y sustancias, hurtos e intentos de fuga.	Trastornos disociales. TDAH. Trastornos de ansiedad. Abuso de sustancias. Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA).

Tabla 2: Principales síntomas clínicos en la depresión infanto-juvenil por grupos de edad. Fuente: elaboración propia a partir de la guía clínica sobre la depresión mayor en la infancia y en la adolescencia, *GuíaSalud* [16].

Dicha atipicidad obliga a realizar un cuidadoso diagnóstico diferencial debido al fuerte solapamiento clínico con otras patologías. Frecuentemente, la irritabilidad, agitación y la pérdida de concentración lleva a confundir el cuadro con un Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH). De igual manera, existe el riesgo de interpretar la disforia extrema y los estallidos de ira como un rasgo unipolar, cuando podrían ser la antesala de un Trastorno Bipolar de inicio temprano. Paralelamente a estos retos diagnósticos, la evaluación debe excluir siempre otras alteraciones (como el hipotiroidismo o la anemia, que cursan con marcada fatiga y abulia) o cuadros inducidos por el consumo de sustancias, ya

que el uso adolescente de tóxicos como el cannabis o el alcohol es capaz de mimetizar a la perfección la sintomatología depresiva.

Una vez confirmado el diagnóstico, debe cuantificarse también la gravedad en cada caso y en función de esta se tomarán las decisiones terapéuticas pertinentes. Atendiendo a la Clasificación Estadística Internacional de Enfermedades y Problemas Relacionados con la Salud (CIE-11), junto con la información extraída de GuíaSalud, organismo del Sistema Nacional de Salud (SNS), deben cumplirse una serie de criterios (Tabla 3) para clasificar el episodio depresivo dentro de tres estadios: leve, moderado y grave. El episodio leve se confirmará si están presentes dos o tres síntomas del criterio B. Para confirmar un episodio moderado deben estar presentes un mínimo de dos síntomas del criterio B y síntomas del criterio C alcanzando seis síntomas o más. En el caso del episodio depresivo grave deben existir los tres síntomas del criterio B y síntomas del criterio C hasta sumar mínimo ocho síntomas.

Criterios generales (A).	Duración mínima de dos semanas. No atribuible a sustancias psicoactivas o trastorno mental orgánico.
Criterios B.	Humor depresivo persistente, en niños y adolescentes puede ser irritable y con mayor reactividad al ambiente. Pérdida de interés o de capacidad de disfrutar. Falta de vitalidad o aumento de fatiga. Pérdida de confianza y de autoestima. Sentimiento de culpa, no tan presente en niños. Comportamientos autolesivos o pensamientos recurrentes de muerte o suicidio.
Criterios C.	Problemas de atención o concentración. Cambios actividad psicomotriz, agitación o inhibición. Alteraciones del sueño. Cambios del apetito, niños dejan de ganar peso.
Criterios D.	Síndrome somático, frecuente en niños. Puede no estar presente.

Tabla 3: Criterios de gravedad de un episodio depresivo. Fuente: elaboración propia a partir de la guía clínica sobre la depresión mayor en la infancia y en la adolescencia, GuíaSalud [16].

Más allá de la dificultad diagnóstica y de su gravedad, es fundamental comprender que el cuadro depresivo no suele aparecer de manera aislada, sino que existe una elevadísima tasa de comorbilidad psiquiátrica. Se estima que entre el 40% y el 90% de los menores diagnosticados con depresión presentan al menos un trastorno concurrente, presentando dos o más en el 50% de los casos [17]. Los trastornos de ansiedad (como la fobia social o la ansiedad generalizada) son la comorbilidad más frecuente, a menudo precediendo al episodio depresivo e incluso coexistiendo, lo que agrava severamente el riesgo de ideación suicida. Durante la etapa adolescente, también cobra especial relevancia la coexistencia con Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) y con trastornos de base disocial o negativista desafiante. La convergencia de estas patologías supone un peor pronóstico global del menor: prolonga la duración de los episodios depresivos, incrementa significativamente la resistencia a los tratamientos psicofarmacológicos y multiplica el deterioro funcional en los ámbitos familiar, social y escolar.

Impacto funcional y abordaje precoz.

La instauración del cuadro depresivo supone un estado patológico altamente incapacitante para el paciente. En el menor, el impacto se manifiesta en tres ámbitos principales: el académico, con una disminución abrupta del rendimiento, dificultades cognitivas y un elevado riesgo de absentismo o abandono escolar; el social, caracterizado por el retraimiento y la pérdida del apoyo de sus iguales; y el familiar, donde las conductas adoptadas por el paciente generan un profundo malestar y desgaste en la dinámica del hogar.

Cuando este estado se cronifica, puede suponer complicaciones graves. Además de ir acompañada de estrés y disfunción, la depresión puede ser desencadenante de conductas dañinas como el abuso de drogas e incluso pensamientos autolesivos. El suicidio se encuentra entre las cinco principales causas de muerte de menores en el mundo, siendo la segunda causa más importante en países desarrollados. Según datos recientes, el número total de suicidios en España ha disminuido entre los años 2023 a 2024, pero la tasa de

suicidios por cada 100.000 habitantes ha aumentado en menores de 20 años. En 2023 la tasa era de 0,154 en menores de 15 años y de 2,535 entre 15 y 19 años [18], y en 2024 los números son 0,204 y 2,920 respectivamente [19] (Figura 3).

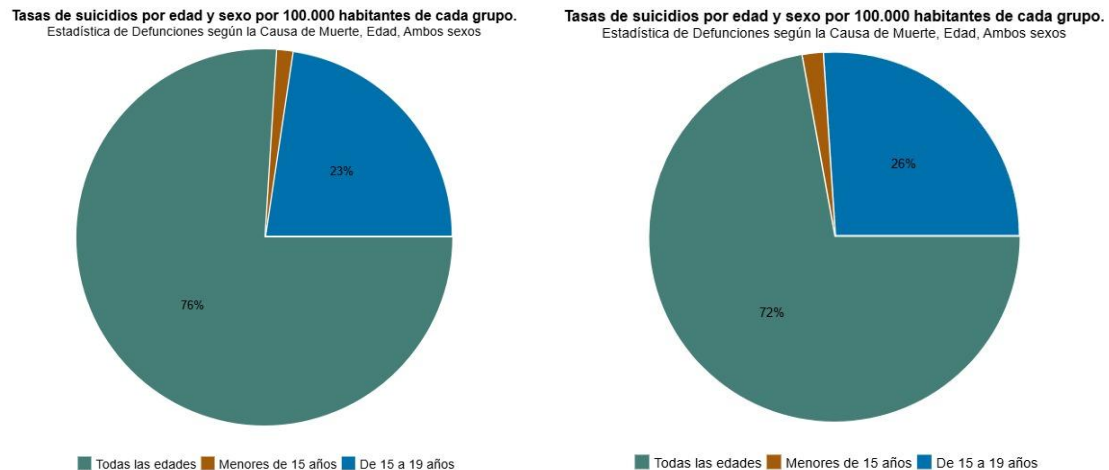


Figura 3. Estadística de fallecimientos por suicidio en 2023 (izquierda) y 2024 (derecha). Extraído del instituto nacional de estadística (INE) [18,19].

Ante la gravedad del deterioro cognitivo y el evidente riesgo autolítico, el abordaje terapéutico precoz es una prioridad clínica. Retrasar la intervención no solo incrementa la probabilidad de un desenlace fatal, sino que favorece que existan recurrencias en el futuro. Por tanto, intervenir en los primeros estadios del trastorno permite frenar la progresión, restablecer la funcionalidad del menor y mejorar su pronóstico a largo plazo.

Tratamientos actuales y necesidades no cubiertas

En este contexto, la prioridad del manejo clínico del TDM es alcanzar la remisión clínica completa con la mayor agilidad posible. La intervención debe enfocarse en impedir que las alteraciones neuroquímicas y el daño estructural previamente descritos se instauren de manera irreversible, preservando el neurodesarrollo, permitiendo el desempeño del paciente en todos los ámbitos y protegiéndolo ante futuras recaídas.

Sin embargo, estos objetivos tropiezan con una realidad farmacológica limitada. Tradicionalmente, la psiquiatría pediátrica ha extrapolado el uso de fármacos y pautas posológicas fundamentados en ensayos clínicos realizados casi con exclusividad en adultos. Esta traslación directa desestima los principios biológicos ya mencionados: un cerebro en plena fase de maduración, con una densidad de receptores y una actividad neuronal sustancialmente alejadas de las de un organismo plenamente desarrollado. Como consecuencia, las herramientas terapéuticas clásicas exhiben importantes limitaciones, observándose a nivel asistencial una menor eficacia en la remisión total, una mayor propensión a reacciones adversas paradójicas y la persistencia de sintomatología residual.

A esto se suma el número tan reducido de alternativas farmacológicas aprobadas actualmente para este grupo de edad. Esta discrepancia entre la necesidad de una intervención precoz y las carencias cualitativas y cuantitativas del arsenal disponible subraya una imperiosa necesidad médica no cubierta, evidenciando la urgencia de incorporar opciones farmacológicas con perfiles neuromoduladores más precisos y adaptados. Paralelamente, y con el fin de salvaguardar la seguridad del paciente frente a esta escasez de alternativas idóneas, la práctica médica actual se ve obligada a blindar sus decisiones ciñéndose de manera estricta a protocolos estandarizados.

Abordaje terapéutico según guías clínicas.

Para garantizar la máxima seguridad y eficacia en una población tan vulnerable, el abordaje asistencial actual huye de intervenciones rígidas para estructurarse en torno a un modelo de atención escalonada (*stepped care model*) [20]. Este paradigma terapéutico condiciona el tipo de intervención y su intensidad a la gravedad inicial del cuadro clínico, la edad del menor y su evolución temporal. El objetivo fundamental de este esquema conservador es agotar siempre las medidas de menor impacto biológico y conductual antes de exponer al cerebro en pleno neurodesarrollo a la psicofarmacología, reservando las herramientas

más potentes para cuando el riesgo de inacción supere al riesgo de la propia medicación.

Antes de abordar el algoritmo de actuación estratificado por gravedad, resulta imprescindible definir las herramientas psicoterapéuticas que constituyen la piedra angular del tratamiento en esta franja de edad. Las guías clínicas destacan los siguientes enfoques principales por ser los tratamientos con mayor nivel de evidencia:

Terapia Cognitivo-Conductual (TCC): impulsada en la década de los 70 por autores como Ellis y Beck, es actualmente la intervención psicológica con mayor evidencia científica para tratar la depresión. Este modelo se centra en el presente y parte de una premisa clave: los síntomas depresivos surgen por una forma distorsionada de interpretar la realidad y por la falta de habilidades para afrontar los problemas. Para revertirlo, la TCC utiliza un enfoque muy práctico basado en la activación conductual, el manejo de las emociones y la reestructuración de los pensamientos negativos. En adultos con depresión moderada, su eficacia ha demostrado ser equiparable a la de los antidepresivos. Al aplicarla en niños y adolescentes, los principios terapéuticos son exactamente los mismos, adaptando únicamente las dinámicas a la edad y madurez del paciente. Además, cuenta con diferentes variantes, ya que se puede aplicar de manera individual, grupal o computarizada.

Terapia Familiar (TF): ha demostrado ser muy eficaz al entender que el entorno doméstico es clave en la evolución del trastorno. Su objetivo principal no es buscar la causa original del problema, sino modificar en el presente aquellos patrones de convivencia disfuncionales que mantienen o agravan la depresión del menor. En este modelo, el proceso y la forma en que interactúa la familia son más importantes que el conflicto en sí. Por ello, el terapeuta asume un papel directivo y emplea técnicas activas, siendo habitual la prescripción de tareas y ejercicios para realizar en casa entre las sesiones. Su aplicación en la infancia y adolescencia está plenamente justificada, ya que la evidencia muestra una fuerte

relación entre la depresión temprana y un entorno familiar desfavorable (como la falta de vínculos afectivos, el exceso de críticas, la hostilidad en el hogar o la presencia de problemas de salud mental en los propios padres).

Terapia Interpersonal (TIP): desarrollada en los años 80 [21], la TIP aborda la depresión centrándose de forma exclusiva en mejorar los síntomas y el funcionamiento social del paciente. Para lograrlo, el trabajo en consulta es muy práctico y se focaliza en resolver cuatro áreas problemáticas concretas: los procesos de duelo, los conflictos con el entorno, los cambios de rol vital y la falta de habilidades sociales. Posteriormente, este modelo se adaptó de forma específica para adolescentes (TIP-A) [22] basado en un programa estructurado de 12 sesiones semanales. A diferencia del enfoque para adultos, esta versión incluye también intervenciones con los padres y aborda de lleno los retos propios de la edad, ayudando al menor a gestionar su necesidad de autonomía, las primeras relaciones sentimentales y la fuerte presión que ejerce el grupo de amistades.

Junto a estos modelos, el abordaje psicológico se complementa con otras alternativas que permiten personalizar el tratamiento. Entre ellas destaca la Terapia Psicodinámica, centrada en resolver conflictos internos inconscientes; la Terapia Dialéctica-Conductual (TDC), muy útil para regular emociones complejas y frenar conductas de riesgo mediante técnicas de aceptación y *mindfulness*; y la Activación Conductual, enfocada en reducir el aislamiento del paciente. Asimismo, este espectro se amplía con intervenciones más flexibles como la Terapia de Apoyo No Directiva (TAND), basada puramente en la escucha activa y la empatía; la autoayuda guiada por un profesional; el Automodelado (que utiliza grabaciones del propio menor para reforzar conductas positivas); y el entrenamiento en técnicas de relajación para gestionar el estrés cotidiano.

Una vez definido este arsenal psicoterapéutico, la elección de la intervención no se realiza al azar. Tomando como referencia las recomendaciones de la guía clínica del *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) [23], el

tratamiento se aplica siguiendo el modelo de atención escalonada mencionado anteriormente. De esta forma, la selección y combinación de las terapias se ajusta estrictamente a la gravedad del cuadro clínico, estructurándose en los siguientes niveles:

Episodio depresivo leve. En estos casos, el consenso general de las guías clínicas desaconseja iniciar directamente con fármacos o psicoterapias intensivas. El abordaje inicial se basa en una "espera vigilante" (*watchful waiting*) que suele durar un periodo de dos semanas. Durante este tiempo, la intervención es fundamentalmente psicoeducativa y de soporte. Se trabaja con el menor y su familia para establecer rutinas saludables, incidiendo en la higiene del sueño, la nutrición, el fomento de la actividad física y el manejo del estrés escolar. El objetivo es comprobar si la sintomatología remite de forma natural al modificar el entorno del paciente. Si transcurrido este plazo de observación no se evidencia mejoría, se valorará el inicio de intervenciones psicológicas como la TCC, TAND, TIP grupal o TF.

Episodio depresivo moderado. cuando la sintomatología reviste mayor gravedad o las medidas de soporte iniciales han resultado insuficientes, el tratamiento de primera línea pasa a ser la intervención psicológica especializada. En estos casos, se prioriza la TCC o la TIP en formato individual durante un periodo mínimo de tres meses, momento en el cual se deberá reevaluar la respuesta clínica del paciente.

Episodio depresivo grave o refractario. En los cuadros más severos, o cuando un episodio moderado no responde a la psicoterapia tras 4-6 sesiones, se requiere una revisión multidisciplinar para introducir por primera vez el tratamiento farmacológico. En adolescentes (12-18 años), las guías recomiendan una terapia combinada sumando un antidepresivo a la intervención psicológica, aunque las opciones autorizadas para esta indicación son extremadamente limitadas. Por el contrario, en niños de 5 a 11 años su uso debe valorarse con suma precaución por la falta de evidencia sólida. Finalmente, si

tras otras seis sesiones esta combinación tampoco funciona, o si la familia rechaza la medicación, el equipo clínico debe reevaluar el caso a fondo (descartando comorbilidades o problemas del entorno) y derivar al menor hacia enfoques psicoterapéuticos alternativos o más intensivos que no se hayan probado previamente.

En última instancia, para situaciones de extrema gravedad o cuando no hay respuesta alguna a los tratamientos anteriores (como ante cuadros catatónicos o un riesgo inminente de suicidio), las guías contemplan el uso de terapias de neuromodulación como la Terapia Electroconvulsiva (TEC) o la Estimulación Magnética Transcraneal (EMT). No obstante, su aplicación en menores es excepcional y está sujeta a controles éticos y clínicos muy estrictos, dado que la evidencia científica sobre su eficacia y seguridad en esta población es todavía escasa [24,25]. Idealmente, un tratamiento farmacológico eficaz evitaría llegar a estas intervenciones tan complejas. Sin embargo, la prescripción choca con un marco regulatorio muy restrictivo: en la actualidad, solo un antidepresivo cuenta con autorización de primera línea para esta franja de edad, lo que deja a los profesionales frente a un arsenal muy limitado y de difícil manejo.

Arsenal farmacológico actual.

El antidepresivo de elección para el tratamiento combinado con psicoterapia es fluoxetina. Este principio activo pertenece a la familia de los Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina (ISRS), el grupo farmacológico que ha demostrado un mayor nivel de eficacia y seguridad en este rango de edad. Los metaanálisis y guías clínicas avalan su uso al ser la opción con más ensayos clínicos y que ha evidenciado de forma consistente tasas de remisión y respuesta superiores al placebo, con una tolerancia aceptable [23,26].

Según los datos de la ficha técnica del medicamento de referencia (Prozac) [27], la dosis recomendada al inicio es de 10 mg al día, la mitad de la pauta en adultos, pudiendo ser aumentada hasta 20 mg después de una semana de uso si fuera necesario. Una de las principales ventajas clínicas de la fluoxetina es su

prolongada vida media de eliminación, ya que minimiza el riesgo de síndrome de discontinuación ante posibles olvidos en la toma de la medicación por parte del menor. A nivel posológico, Si bien es el tratamiento de primera línea, su uso debe estar estrechamente monitorizado por el riesgo de aparición de conductas autolíticas, sobre todo al comienzo del tratamiento. En cuanto a la evaluación de la eficacia, se considera que la intervención ha tenido éxito si se describe la ausencia total de síntomas y un funcionamiento normal de la vida del paciente por al menos 8 semanas, debiendo continuarse el tratamiento por un mínimo de 6 meses tras este periodo [23].

La fluoxetina en monoterapia ha demostrado una tasa de respuesta de alrededor del 50-60% en niños y adolescentes [28,29]. En los casos refractarios, la segunda línea de actuación de las guías clínicas está basada en el uso de otros ISRS, principalmente sertralina o escitalopram. Según los metaanálisis de red más recientes, el escitalopram se posiciona como la mejor opción si el objetivo principal es mejorar el funcionamiento psicosocial del adolescente. Por otro lado, la sertralina ha demostrado ser superior estadísticamente en los casos más graves donde urge reducir rápidamente los síntomas clínicos [30]. Por este motivo, ambos fármacos se consideran las opciones de rescate de referencia dentro de los ISRS antes de plantear cambios de medicación más agresivos.

Si estas opciones también fracasan, se puede contemplar el uso de antidepresivos con mecanismos de acción diferentes, como los inhibidores de la recaptación de 5-HT y norepinefrina (IRSNs) también conocidos como inhibidores duales (venlafaxina o duloxetina). No obstante, el uso de estos fármacos queda estrictamente reservado a casos excepcionales de depresión resistente y siempre bajo un riguroso control psiquiátrico, ya que su lugar en el algoritmo de actuación se sitúa como último recurso cuando todas las líneas anteriores han sido agotadas. Otras alternativas como los antidepresivos tricíclicos (nortriptilina o amitriptilina), o tetracíclicos (mirtazapina) están totalmente desaconsejados.

Limitaciones de los tratamientos vigentes.

Aunque existe un algoritmo clínico bien definido, tratar farmacológicamente la depresión en niños y adolescentes presenta retos importantes, lo que explica por qué la investigación de nuevas alternativas no se detiene. El primer gran obstáculo metodológico surge en los propios ensayos clínicos: es extremadamente complejo demostrar la eficacia real de los antidepresivos porque esta población tiene una respuesta al placebo inusualmente alta, que en ocasiones supera el 50% [31]. Este fenómeno ocurre por los propios cambios naturales del desarrollo, la sensibilidad de los menores a su entorno y el simple hecho de sentirse atendidos durante el estudio. Todo esto difumina las diferencias entre el fármaco y el placebo, haciendo que moléculas con un gran potencial teórico fracasasen en la práctica estadística.

Sumado a lo anterior, estos fármacos tienen un problema añadido, y es su latencia de efecto. A diferencia de otros medicamentos, los ISRS y los IRSN necesitan entre cuatro y seis semanas para que los cambios neurológicos que producen se traduzcan en una mejora real del ánimo. La espera en estos casos genera mucha frustración tanto en las familias como en los propios pacientes, que buscan un alivio rápido. Este desfase temporal deja al menor en una situación de gran vulnerabilidad, ya que sufre los posibles efectos secundarios desde el primer día, pero tarda semanas en notar algún beneficio emocional.

Justamente durante esas primeras semanas de latencia es cuando aparece la limitación más grave a nivel de seguridad. En 2004, la agencia estadounidense *Food and Drug Administration* (FDA) lanzó una advertencia de máximo nivel (*black box warning*) para el uso de cualquier antidepresivo en menores de 24 años. Esta alerta surgió de un metaanálisis realizado por investigadores asociados a la FDA, cuyos resultados fueron publicados posteriormente [32]. Aquí se mostraba que, al inicio del tratamiento, estos fármacos podían elevar el riesgo de ideación y conducta suicida entre un 1 % y un 2 % respecto al placebo. Esta paradoja suele explicarse por un efecto de activación, ya que el paciente recupera la energía física y la iniciativa para actuar antes de perder los

sentimientos de desesperanza y el ánimo depresivo. Evidentemente, este riesgo obliga a vigilar muy de cerca a los menores y genera muchas reservas a la hora de prescribir un tratamiento farmacológico.

Por último, incluso si el tratamiento resulta eficaz y se supera esa etapa inicial de mayor riesgo, los efectos secundarios representan una amenaza constante para la continuidad. Más allá de la ideación suicida, la literatura clínica recoge con bastante frecuencia la aparición de cuadros de ansiedad y episodios de agitación o hiperactivación, manifestados como irritabilidad, hiperactividad o insomnio. A nivel físico, estos fármacos pueden provocar molestias digestivas (como náuseas o dolor abdominal), cefaleas y ganancia de peso. Asimismo, se han registrado casos de disfunción sexual con bastante frecuencia, un efecto adverso al que no se le presta la atención clínica necesaria en este rango de edad dada la gravedad que supone para el desarrollo y la autoestima del paciente [33]. En una etapa como la adolescencia, donde mantener la adherencia terapéutica ya es un reto en sí mismo, sumar un malestar físico o emocional diario dispara el rechazo a la medicación. El resultado suele ser el abandono prematuro del tratamiento, muchas veces antes de que haya tenido tiempo real de producir una mejoría.

El "hueco" terapéutico.

Las limitaciones expuestas anteriormente configuran un escenario clínico complejo. Aunque la fluoxetina es el pilar fundamental, el margen de maniobra del profesional se reduce drásticamente si esta fracasa o no se tolera. Las alternativas de rescate pueden ser de utilidad, pero suelen multiplicar los efectos adversos, evidenciando un arsenal terapéutico a todas luces insuficiente.

Esta realidad exige tratamientos más rápidos, seguros y que no penalicen el día a día del adolescente. Por ello, la investigación actual asume que ya no basta con inhibir únicamente la recaptación de 5-HT; se necesitan enfoques más sofisticados que aborden la depresión desde múltiples frentes neurológicos.

Justo en este hueco clínico irrumpen los fármacos de acción multimodal, dando paso a nuestro objeto central de estudio: la vortioxetina.

Vortioxetina: Farmacología y justificación como alternativa

Tal y como expusimos en el apartado anterior, la necesidad de encontrar abordajes farmacológicos que vayan un paso más allá de los ISRS tradicionales abrió la puerta a nuevas líneas de investigación. En este contexto de búsqueda de opciones más completas y tolerables, surge la vortioxetina como una de las candidatas más prometedoras de la psicofarmacología reciente.

Definición y perfil farmacológico.

La vortioxetina es un antidepresivo relativamente reciente, aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) estadounidense en 2013 para el tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos [34]. Desde el punto de vista químico, es un derivado de la bis-arilsulfanil amina (específicamente, una bencilpiperazina) [35]. Esta estructura molecular tan particular es precisamente lo que le permite acoplarse a múltiples receptores simultáneamente, alejándose radicalmente de las moléculas más simples que componen los ISRS clásicos.

En cuanto a su perfil farmacocinético, la vortioxetina presenta unas características clínicas beneficiosas para el manejo ambulatorio. Se administra por vía oral y se absorbe de forma excelente (con una biodisponibilidad absoluta cercana al 75 % inalterada por alimentos), alcanzando su concentración máxima en sangre entre las 7 y las 11 horas posteriores a la toma. Su metabolismo se produce principalmente a nivel hepático a través del sistema del citocromo P450, dependiendo en gran medida de la enzima CYP2D6, y se excreta en forma de metabolitos inactivos a través de la orina y las heces. Uno de sus puntos más fuertes a nivel farmacocinético, igual que ocurre con la fluoxetina, es su prolongada vida media de eliminación, que ronda las 66 horas, garantizando que los niveles en sangre se mantengan estables [34].

Mecanismo de acción multimodal.

La vortioxetina se distingue de los ISRS clásicos por su mecanismo de acción multimodal. Además de inhibir el transportador de serotonina (SERT), interactúa de forma directa y específica con múltiples receptores serotoninérgicos (Figura 4) [36].

Acción agonista (5-HT_{1A} y 5-HT_{1B}): desensibiliza receptores e interrumpe la retroalimentación negativa, aumentando y regulando la liberación de 5-HT y otros neurotransmisores [36].

Acción antagonista (5-HT_{1D}, 5-HT₃ y 5-HT₇): destaca el innovador bloqueo del 5-HT₃, que libera glutamato en áreas cerebrales clave potenciando el efecto antidepresivo, y el bloqueo del 5-HT₇, principal responsable de los beneficios cognitivos y de memoria del fármaco [36].

Como resultado, esta múltiple afinidad genera una regulación neuroquímica en cascada que va mucho más allá de la 5-HT, modulando otros sistemas fundamentales (NA, DA, Ach, HA, GABA y Glut) [36]. Si bien la ficha técnica recuerda que la contribución individual exacta de estas dianas se ha trazado en gran medida en modelos animales y requiere prudencia al extrapolarse a humanos, la evidencia general apunta a que este abordaje integral es el responsable de sus beneficios antidepresivos, ansiolíticos y procognitivos [34].

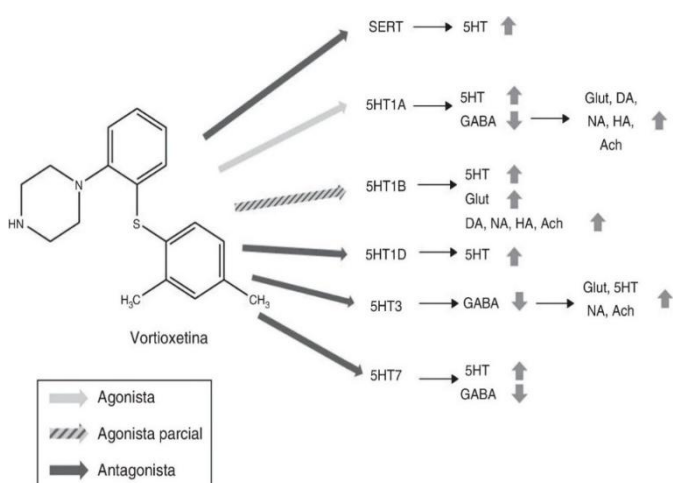


Figura 4. Mecanismo de acción de la vortioxetina y sus efectos sobre diversos neurotransmisores. 5HT: serotonina; Ach: acetilcolina; DA: dopamina; GABA: ácido γ-aminobutírico; Glut: glutamato; HA: histamina; NA: noradrenalina; SERT: transportadores de la recaptación de serotonina. Extraído de [36].

Eficacia y seguridad en adultos.

Precisamente para confirmar estos beneficios observados a nivel preclínico, resulta imprescindible evaluar el desempeño de la molécula en humanos. En el contexto del trastorno depresivo mayor en adultos, se ha analizado la vortioxetina a través de múltiples ensayos enfocados en determinar tanto su eficacia para remitir los síntomas como su perfil general de seguridad y tolerabilidad.

En términos de eficacia, los datos muestran un comportamiento consistente frente a placebo. Un metaanálisis elaborado por Thase et al. (2016) evaluó diversos ensayos clínicos aleatorizados y confirmó que la vortioxetina reduce la sintomatología depresiva de forma estadísticamente significativa de manera dosis-dependiente [37]. A esta reducción sintomatológica se suma un beneficio terapéutico diferencial, como es la mejoría de la disfunción cognitiva asociada a la depresión. Diversos metaanálisis han confirmado que la vortioxetina produce mejoras significativas en el rendimiento cognitivo, la velocidad de procesamiento y la función ejecutiva de los pacientes, actuando de manera directa e independiente a la propia mejoría del estado de ánimo [38].

Respecto a la seguridad y tolerabilidad, el análisis de Baldwin et al. (2016), basado en estudios a corto y largo plazo, indica que el fármaco presenta un perfil de efectos adversos manejable. La náusea se registra como la reacción más frecuente, aunque los reportes suelen clasificarla como transitoria y de intensidad leve o moderada durante las primeras semanas de tratamiento. Por otro lado, la incidencia de aquellos efectos secundarios que habitualmente motivan el abandono de los antidepresivos (como la disfunción sexual, el aumento de peso o las alteraciones del sueño) se mantiene en tasas bajas. Asimismo, los datos indican que la suspensión del fármaco no desencadena un síndrome de discontinuación clínicamente relevante [39].

En conjunto, la literatura científica define a la vortioxetina como una herramienta farmacológica eficaz y segura. Los estudios confirman que proporciona un control sintomático adecuado de la depresión mayor, acompañado de un perfil

de tolerabilidad que favorece el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

Justificación para su uso en pediatría.

El favorable balance riesgo-beneficio que la vortioxetina ha demostrado en la población adulta es una de las principales razones para plantear su uso en poblaciones más sensibles. Como se ha expuesto anteriormente, el abordaje farmacológico del trastorno depresivo en niños y adolescentes se enfrenta al importante desafío que supone la escasez de opciones terapéuticas aprobadas para esta franja de edad. Además, el uso de los tratamientos convencionales a menudo conlleva problemas de tolerabilidad que comprometen gravemente la adherencia terapéutica.

En este escenario, el perfil de la vortioxetina se presenta como una alternativa sumamente prometedora. Su baja incidencia de efectos adversos limitantes (especialmente el aumento de peso o las alteraciones del sueño y sexuales) junto con su capacidad contrastada para mejorar la sintomatología cognitiva, resultan factores cruciales en una etapa del desarrollo donde el rendimiento académico y la integración social son prioritarios para la recuperación funcional del paciente joven.

No obstante, a pesar de contar con una sólida justificación teórica y un historial de éxito en población adulta, la literatura científica respecto a su aplicación en pacientes pediátricos y adolescentes aún se encuentra en vías de consolidación. Es precisamente esta necesidad de evaluar el estado actual de la evidencia sobre su viabilidad en el ámbito infantojuvenil la que justifica y motiva el desarrollo de este trabajo.

OBJETIVOS

Objetivo General.

Evaluar la eficacia clínica y el perfil de seguridad de la vortioxetina como tratamiento farmacológico del trastorno depresivo mayor en población pediátrica y adolescente.

Objetivos Específicos.

Analizar la eficacia terapéutica: Determinar el impacto de la vortioxetina en la reducción de la sintomatología depresiva y cognitiva en menores de 18 años, comparando su rendimiento frente a placebo u otros antidepresivos de primera línea (como los ISRS).

Evaluar la seguridad y tolerabilidad: Identificar los efectos adversos más frecuentes asociados a la administración de vortioxetina en esta franja de edad, prestando especial atención a la tasa de retención de los pacientes y a los motivos clínicos o de seguridad que han llevado al abandono de la medicación.

Examinar el estado de la evidencia: Sintetizar críticamente la literatura científica actual (incluyendo ensayos primarios de la industria farmacéutica), detectando las limitaciones metodológicas y los vacíos de conocimiento existentes en la psicofarmacología infantil para este principio activo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudios incluidos

Pregunta clínica y estrategia PICO.

Para guiar la revisión bajo unas directrices, se ha seguido una metodología PICO para estructurar una pregunta de investigación. Se han definido los parámetros: población menor de 18 años (P), intervención con vortioxetina (I), comparación

con placebo, tratamiento habitual (ISRS) o sin comparador (C), y evaluación de eficacia clínica y tolerabilidad (O). La pregunta de investigación resultante ha sido: ¿cuál es la eficacia y seguridad de la vortioxetina frente a alternativas o placebo en el tratamiento del trastorno depresivo mayor en pacientes pediátricos y adolescentes?

Criterios de Selección.

Criterios de inclusión: población menor de 18 años con diagnóstico primario de depresión; uso de vortioxetina como tratamiento principal; estudios primarios o secundarios; publicados entre 2016-2026; redactados en inglés o español; y con acceso disponible al texto completo.

Criterios de exclusión: estudios centrados exclusivamente en adultos (>18 años); intervenciones con otros antidepresivos distintos de vortioxetina; y artículos sin disponibilidad de texto completo para su evaluación.

Estrategia de búsqueda.

Se han consultado las bases de datos MEDLINE (vía PubMed) y Embase combinando lenguaje libre y vocabulario controlado (EMTREE):

- PubMed: "vortioxetine and depression and (adolescent OR pediatric OR childhood)"
- Embase: ('vortioxetine'/exp OR 'vortioxetine') AND ('depression'/exp OR 'depression') AND ('adolescent':ag OR 'child':ag OR 'school':ag) AND ('article'/it OR 'clinical trial'/it OR 'review'/it) AND (2016:py OR 2017:py OR 2018:py OR 2019:py OR 2020:py OR 2021:py OR 2022:py OR 2023:py OR 2024:py OR 2025:py OR 2026:py)

Proceso de selección.

El cribado ha seguido la metodología PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [40] para garantizar su reproducibilidad (Figura 5). Se han obtenido 143 registros iniciales (72 en PubMed y 71 en

Embase). Al cruzar ambas fuentes, se han eliminado 15 artículos duplicados en Embase. En PubMed (72 registros), la aplicación de los filtros temporales (10 años) y de accesibilidad (Free full text) ha reducido la muestra a 37 artículos. Los 56 registros únicos de Embase ya incluían estos filtros en su ecuación. La evaluación detallada ha supuesto la exclusión de 78 artículos (27 de PubMed y 51 de Embase) por incumplimiento de los criterios de selección tras revisión. Además, los 5 registros de Embase han sido excluidos por tratarse de ensayos clínicos ya analizados en otros registros seleccionados (4) o sin resultados analizables (1). La muestra final ha quedado constituida por 10 estudios procedentes de PubMed.

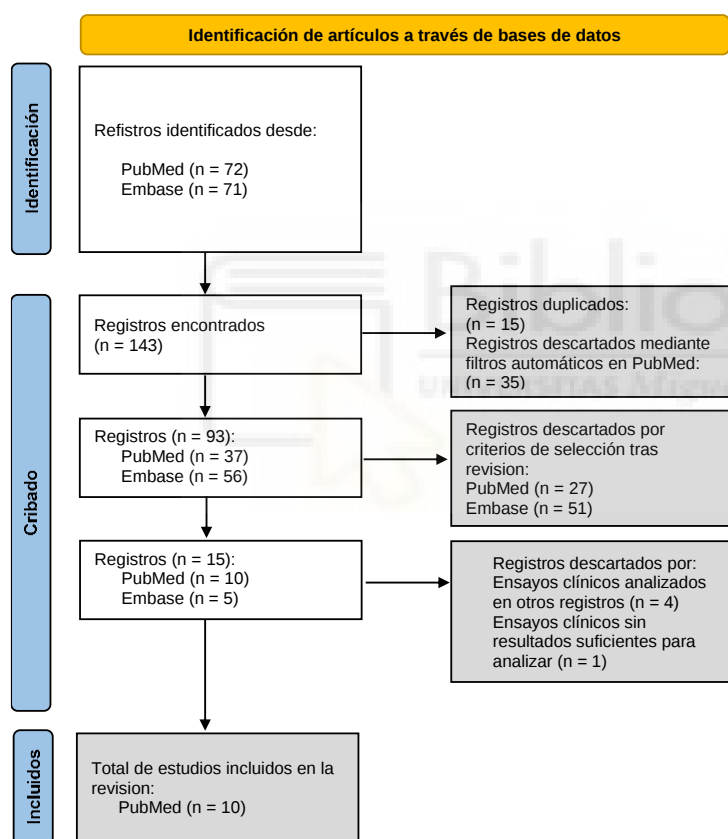


Figura 5. Diagrama de flujo PRISMA. Elaboración propia a partir de la plantilla extraída de la declaración PRISMA 2020 [40].

Parámetros e instrumentos de evaluación clínica

Para la cuantificación de la eficacia, funcionalidad y seguridad de la vortioxetina, los estudios analizados emplean las siguientes escalas validadas, cuya interpretación numérica determina la respuesta al tratamiento (Tabla 4):

Categoría	Instrumento / Parámetro	Descripción e Interpretación Clínica
Sintomatología Depresiva	CDRS-R (Escala de Calificación de la Depresión Infantil Revisada).	Entrevista (17 ítems). Basal ≥ 40 : depresión. Respuesta: reducción ≥ 30 -50%. Remisión: ≤ 28 .
	MADRS (Escala de Depresión Montgomery-Åsberg).	Clínica (10 ítems). Gravedad de 0 a 60 (>34 grave). Remisión: ≤ 10 -12.
	CDI (Inventario de Depresión Infantil).	Autoaplicado (27 ítems). Puntuación ≥ 19 indica sintomatología depresiva subjetiva.
	CGI-S / CGI-I (Impresión Clínica Global).	CGI-S : Gravedad (1-7). CGI-I : Mejoría (1-7); éxito clínico si es 1 (muy mejorado) o 2 (mucho mejor).
Funcionalidad y Comorbilidades	PedsQL (<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i>) PedsQL VAS (<i>Visual Analogue Scales</i>).	Calidad de vida global (mayor valor = mejor función) y escalas visuales para angustia emocional momentánea.
	HAM-A (Escala de Ansiedad de Hamilton).	Evalúa ansiedad comórbida (14 ítems). Leve (<17), moderada (18-24) y grave (25-30).
	AIS (Escala de Insomnio de Atenas).	Auto-reporte (8 ítems). Puntuación ≥ 6 confirma diagnóstico de insomnio clínico.
	GBI (Inventario de Comportamiento general).	Evalúan fluctuaciones anímicas y riesgo de viraje a la bipolaridad previo o emergente.
	HCL-32 (Lista de Verificación de Hipomanía).	
Seguridad y Fisiología	Eventos Adversos: Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA).	Clasificación en Eventos Adversos Emergentes del Tratamiento (TEAEs) (emergentes por % de incidencia) y Eventos Adversos Graves (SAEs) (graves/riesgo vital).
	C-SSRS (Escala de Evaluación de la Gravedad del Suicidio de Columbia).	Clasifica ideación suicida (Nivel 1 al 5) y registra conductas autolíticas.
	Escala de Tanner.	Monitoriza el desarrollo puberal y sexual normal (estadios I al V).
	ECG (Electrocardiograma).	Monitorización de la conducción eléctrica cardíaca (intervalo QTc).
	v-PSG (Video-Polisomnografía).	Cuantifica la arquitectura del sueño: latencia/fase REM, WASO (Tiempo de vigilia tras el inicio del sueño), <i>Arousal Index</i> (microdespertares) y PLMI (Índice de movimientos periódicos de las piernas).
	HRV (Frecuencia Cardíaca).	Evalúa el tono parasimpático mediante índices temporales (RMSSD, SDNN).
Farmacocinética	C_{máx} (Concentración máxima).	Concentración plasmática máxima en sangre tras la administración.
	AUC (Área bajo la curva).	Exposición sistémica total al fármaco en un tiempo determinado (habitualmente 24h).

Tabla 4: Resumen de parámetros e instrumentos de evaluación clínica utilizados en los estudios revisados. Fuente: elaboración propia.

RESULTADOS

A partir de la revisión de los 10 estudios seleccionados (Tabla 5), se han extraído los datos correspondientes a la viabilidad clínica de la vortioxetina en población pediátrica y adolescente. Para facilitar su análisis y comprensión, los hallazgos se han estructurado en tres grandes bloques temáticos: el perfil farmacocinético y posológico, la eficacia clínica y funcional, y el perfil de seguridad y tolerabilidad.

Artículo (Autor, año)	Diseño	Muestra	Intervención
Hetrick, Sarah E. et al (2021) [41]	Metaanálisis en red.	K=26 estudios incluidos; n variable según resultado (CDRS-R: 22 estudios, n=5750; C-SSRS: 21 estudios, n=6413)	Comparación de múltiples antidepresivos. Un único EC de vortioxetina analizado, también analizado en Findling, Robert L. et al (2022).
Findling, Robert L. et al (2022) [42]	ECA, doble ciego, fase 3 (8 semanas)	n=607 (FAS) 12-17 años	Vortioxetina (10, 20 mg) vs Fluoxetina (20 mg) y Placebo (+BPI).
Huss, Michael et al. (2025) [43]	ECA, doble ciego, fase 3 (8 semanas)	n=540 7-11 años	Vortioxetina (10, 20 mg) vs Fluoxetina (20 mg) y Placebo (+BPI).
He, Yuqian et al (2026) [44]	Ensayo pragmático, abierto (8 semanas)	n=129 (Fase 1) n=13 (Vort) 14-16 años	Cambio a Vortioxetina (5-20 mg) en no respondedores a Fluoxetina.
DelBello, Melissa P. et al (2025) [45]	Estudio de extensión abierta (6 y 18 meses)	n=662 (6m) n=94 (18m) 7-17 años	Vortioxetina monoterapia (5-20 mg/día), dosis flexible.
Findling, Robert L. et al (2018) [46]	Estudio de extensión abierta (6 meses)	n=48 (analizados 41) 7-17 años	Vortioxetina dosis flexible (5-20 mg/día). Permite estimulantes.
Luo, Xianmei et al (2025) [47]	Estudio observacional retrospectivo y transversal.	n=253 <18 años	Práctica clínica real (Vortioxetina 10 mg media). 78.7% politerapia.
Findling, Robert L. et al (2017) [48]	Estudio de Fase I, prospectivo, abierto y de dosis múltiples (14 días).	n=48 (24 niños, 24 adolescentes) 7-17 años	Escalada de dosis secuencial (5, 10, 15, 20 mg/día).
Krivosova, Michaela et al (2024) [49]	Estudio prospectivo, naturalístico (15 días)	n=30 (FAS 27) 12-18 años	Vortioxetina hospitalario (5-20 mg/día). Sin fármacos previos.
Mlynceková, Zuzana et al (2023) [50]	Estudio prospectivo, abierto (3 semanas)	n=30 12-18 años	Cambio a vortioxetina (10-20 mg) tras fallo con Fluoxetina

Tabla 5: Resumen de estudios incluidos en la revisión. Fuente: elaboración propia.

Perfil farmacocinético y rango posológico en población pediátrica

El estudio farmacocinético de la molécula en la población diana es un paso previo fundamental para establecer su viabilidad y seguridad, ya que varios parámetros, a edades tempranas, pueden diferir de forma sustancial respecto a los adultos.

Diferencias de exposición y aclaramiento según edad.

La información más relevante al respecto proviene de un ensayo clínico prospectivo centrado en la farmacocinética en el que se realizó un escalado de dosis [48], cuyos resultados revelaron diferencias sustanciales que dependen del desarrollo del paciente. Al analizar la exposición al fármaco (evaluada a través de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de concentración-tiempo durante 24 horas), se observó que fue entre un 30% y un 40% menor en los adolescentes (12 a 17 años) en comparación con los niños (7 a 11 años). La semivida de eliminación media fue mayor en niños (60 horas) que en adolescentes (47 horas) y se determinó que el aclaramiento aumentaba con la edad, a razón de 4,2 L/h por cada año de vida.

Influencia del genotipo y consolidación de la dosis óptima en la práctica clínica real.

En el citado estudio farmacocinético [48], se destacó la relevancia del genotipo CYP2D6, la principal enzima implicada en el metabolismo oxidativo de la vortioxetina. El análisis identificó a dos sujetos como metabolizadores lentos, quienes demostraron tener un aclaramiento menor que el resto. Por el contrario, se identificó un sujeto metabolizador ultrarrápido que presentó un aclaramiento superior al resto de la muestra. Estos hallazgos evidencian cómo el polimorfismo genético puede condicionar la exposición sistémica y, por ende, la seguridad del tratamiento.

A pesar de que el fármaco no cuenta con la indicación aprobada para esta cohorte, su uso *off-label* en algunos países como China ha permitido documentar su comportamiento en el entorno hospitalario real. Según el estudio retrospectivo de Luo et al. [47], la dosis de 10 mg/día fue la pauta posológica más utilizada y

equilibrada en adolescentes (66,4% de los casos analizados), seguida de la pauta de 5 mg/día (25,7%). No obstante, en la literatura analizada, los rangos terapéuticos oscilan frecuentemente entre los 5 y los 20 mg/día, permitiendo así explorar tanto el máximo potencial terapéutico como el perfil de reacciones adversas asociado a dosis elevadas.

Eficacia clínica en el Trastorno Depresivo Mayor

La evaluación de la eficacia clínica de la vortioxetina en esta franja de edad arroja resultados heterogéneos. En diversos estudios clave, los resultados obtenidos en las variables primarias no han alcanzado la significación estadística esperada, un fenómeno que se atribuye, en gran medida, a la elevada respuesta al placebo que caracteriza a esta población.

Reducción de sintomatología depresiva a corto plazo.

En el ensayo clínico de mayor envergadura realizado en adolescentes [42], tras ocho semanas, la reducción media en la escala CDRS-R para las dosis de vortioxetina de 10 mg y 20 mg fue de -17,1 y -18,9 puntos respectivamente (diferencia con placebo de +1,1 ($p = 0,470$) y -0,7 ($p = 0,637$)), cifras que no alcanzaron significación estadística frente al placebo (-18,2 puntos). Sin embargo, la referencia activa (fluoxetina 20 mg) mostró una reducción de -21,95 puntos, logrando una diferencia significativa de -3,73 puntos respecto al placebo ($p = 0,015$) (Figura 4). Cabe destacar que, aunque la dosis de 10 mg no se diferenció del placebo, el ligero incremento en la respuesta con la dosis de 20 mg sugiere la existencia de un efecto dosis-dependiente.

La falta de superioridad estadística frente al placebo observada en adolescentes parece replicarse en la población infantil (7 a 11 años). En el ensayo de Huss et al. [43], analizando una muestra de 530 pacientes, la reducción media en la puntuación total de la escala CDRS-R tras 8 semanas fue de -19,6 ($p = 0,094$) para el promedio de las dosis de vortioxetina, frente a un -17,5 en el grupo placebo. La fluoxetina mostró una reducción mayor (-20,8), aunque en el límite

de la significación estadística ($p = 0,053$) (Figura 6). Asimismo, las tasas de respuesta (39,9% con 20 mg/día ($p = 0,083$)) y remisión (19,6% ($p = 0,317$)) con vortioxetina tampoco alcanzaron la significación, en contraste con la eficacia robusta de la fluoxetina tanto en respuesta (46,9%) como en remisión (25,9%).

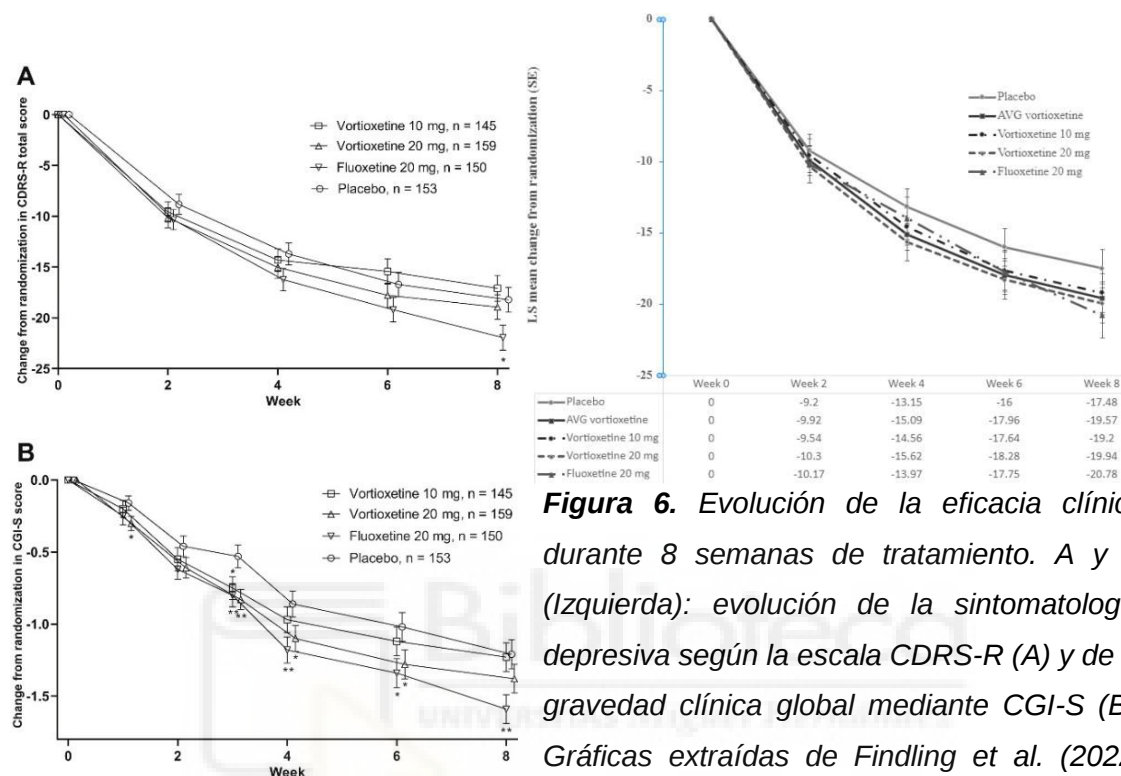


Figura 6. Evolución de la eficacia clínica durante 8 semanas de tratamiento. A y B (Izquierda): evolución de la sintomatología depresiva según la escala CDRS-R (A) y de la gravedad clínica global mediante CGI-S (B). Gráficas extraídas de Findling et al. (2022) [42]. (Derecha): evolución de los síntomas depresivos (CDRS-R). Gráfica extraída de Huss et al. (2025) [43].

En cuanto a la utilización de vortioxetina como segunda línea tras el fracaso de fluoxetina [44], los datos indicaron que su eficacia como estrategia de cambio es modesta. Con una tasa de respuesta del 23,1%, sus resultados son muy similares a los de la sertralina (22,2%) o la duloxetina (27,3%), quedando por debajo de opciones como la potenciación de fluoxetina con aripiprazol (46,7%). Al igual que en otros estudios, no se observaron ventajas claras en las escalas de depresión tradicionales.

Los datos de los periodos iniciales de tratamiento reportados por otros autores mostraron una tendencia a la mejoría global. En este sentido, en el estudio de Findling et al. 2018 [46], aunque la respuesta en escalas específicas fuera

variable, la CGI-S ya reflejó una reducción de hasta 1,6 puntos en las primeras semanas. Contrastando con la variabilidad de los ensayos controlados, los datos de práctica clínica en entornos hospitalarios sugirieron una respuesta más robusta y acelerada. Estudios realizados en condiciones de hospitalización [49,50] reportaron una eficacia clínicamente significativa con una media de apenas 15,2 días de tratamiento, alcanzando tasas de respuesta del 67% (definida como una reducción $\geq 50\%$ en las escalas MADRS y CDI).

Como balance de la eficacia a corto plazo, el metaanálisis de red analizado [41] situó a la vortioxetina en una posición de modesta eficacia al compararla con el espectro global de antidepresivos de nueva generación. En términos de reducción de síntomas, el fármaco mostró una diferencia frente al placebo clínicamente no significativa (MD 0,60; IC 95%: -2,52 a 3,72) y un P-score de 0,15, lo que refleja una baja probabilidad de superioridad frente al resto de tratamientos. Esta tendencia se confirma en las tasas de remisión, donde la vortioxetina no logró distanciarse del placebo (17% frente a 15%; OR 1,03), obteniendo un posicionamiento especialmente crítico en el ranking de funcionalidad inicial con un P-score de 0,02. No obstante, la baja calidad de la evidencia señalada por los autores y la robusta respuesta al placebo en esta población sugieren que su utilidad clínica real podría estar infraestimada.

Efectividad a largo plazo, respuesta clínica global y mejora de comorbilidades.

Respecto a la trayectoria clínica a largo plazo, los estudios de extensión permiten observar un comportamiento del fármaco que difiere de los resultados obtenidos en la fase aguda. Según los datos reportados por DelBello et al. (2025) [45], tras seis meses de tratamiento continuado se registró una reducción media de -16,7 puntos en la escala CDRS-R, con una tasa de remisión clínica del 59% y una respuesta (CGI-I) superior al 85%. Al prolongar el seguimiento hasta los 18 meses, la cifra de remisión en la escala CDRS-R se situó en el 84%, una tendencia que se mantuvo sin variaciones significativas entre niños y adolescentes. Estos hallazgos son coherentes con las observaciones previas de Findling et al. (2018) [46], donde la gravedad clínica (CGI-S) pasó de niveles

moderados al inicio (4,1-4,2) a puntuaciones de entre 2,0 y 2,8 al finalizar la fase de extensión. En dicho estudio, la impresión clínica de mejoría se estabilizó en puntuaciones CGI-I de 1,9-2,3, lo que describe el curso de la respuesta en la población pediátrica durante periodos de mantenimiento.

A pesar de que la respuesta clínica a largo plazo parece ser gradual y moderada según los criterios diagnósticos, existen diferencias notables cuando se analiza la perspectiva del propio paciente. Frente a la modesta eficacia observada en la reducción sintomática a corto plazo mediante escalas tradicionales (como la CDRS-R), la vortioxetina parece ejercer un impacto diferencial y positivo en la percepción subjetiva de bienestar y la funcionalidad reportada por el propio paciente. En población infantil [43], el análisis de variables secundarias reveló una mejora estadísticamente significativa en la funcionalidad auto-reportada (PedsQL VAS, $p = 0,047$) y en la dimensión de angustia emocional ($p = 0,018$), un efecto que no se observó en los grupos tratados con fluoxetina. Esta tendencia favorable hacia la calidad de vida se mantuvo incluso en escenarios de resistencia terapéutica [44], donde al utilizarse la vortioxetina tras el fracaso de fluoxetina, se mostró un notable incremento de 22,25 puntos en la escala PedsQL en los pacientes. Aunque este último dato no alcanzó la significación estadística aislada (IC 95%: -0,75 a 45,25), destacó frente a otras alternativas que apenas variaron este parámetro, lo que sugiere que la vortioxetina podría tener un impacto positivo en la calidad de vida y el funcionamiento diario del paciente joven más que otras estrategias terapéuticas.

Asimismo, se ha estudiado el impacto que tiene el tratamiento sobre comorbilidades comunes del TDM como ansiedad y trastornos del sueño. Según el análisis de Krivosova et al. (2024) [49], se observó una reducción significativa en la sintomatología ansiosa medida mediante la escala HAM-A, en contraste con la evidencia previa en adultos donde no se hallaron beneficios significativos en ansiedad generalizada. Asimismo, el estudio reporta una mejora en la calidad del sueño (escala AIS), aunque los autores sugirieron una interpretación prudente de este hallazgo, ya que el beneficio podría derivar de la propia

reducción de los síntomas depresivos o incluso del régimen regular de la hospitalización, más que de un efecto sedante directo del fármaco. Estos resultados en síntomas secundarios refuerzan la estabilización del paciente, aunque su persistencia en el tiempo sigue ligada a la continuidad del tratamiento.

En el ámbito de la práctica clínica real, los hallazgos de Luo et al. (2025) [47] presentan una tasa general de alivio sintomático del 37,94%, una cifra que guarda coherencia con los resultados de los ensayos aleatorizados previos. Sin embargo, el estudio reporta un incremento notable en el alivio (76,47%) entre aquellos pacientes que mantuvieron el tratamiento por un periodo superior a los tres meses. Este dato requiere, según los propios autores, una interpretación cautelosa, ya que podría estar condicionado por un sesgo de selección o supervivencia, eliminándose prematuramente los pacientes con respuestas insuficientes o efectos adversos intolerables y dejando un subgrupo con mejor tolerancia, mayor adherencia y, posiblemente, sistemas de apoyo psicosocial más robustos. A pesar de estas variables, los resultados parecen apuntar a que el beneficio clínico observado tiende a manifestarse de forma más plena tras una exposición prolongada al fármaco, lo que plantea la necesidad de evaluar la seguridad del tratamiento y la adherencia a este.

Perfil de seguridad, tolerabilidad y adherencia

El análisis de la seguridad es un factor crítico cuando se trabaja con la población más joven, ya que de ella depende que el paciente no desarrolle problemas de salud derivados del tratamiento y que pueda mantener la terapia el tiempo suficiente para que sea exitosa. En consecuencia, se ha evaluado el perfil de efectos adversos de la vortioxetina y su impacto en diferentes sistemas biológicos, analizando cómo se condiciona la adherencia y viabilidad del tratamiento en niños y adolescentes.

Tolerabilidad general y eventos adversos prevalentes.

A nivel global, la evidencia disponible coincidió en que los TEAEs con vortioxetina en población pediátrica y juvenil presentaron una incidencia notable,

aunque su gravedad es predominantemente de carácter leve a moderado [42,44–46,48]. Diversos ensayos clínicos e intervenciones en entorno hospitalario confirmaron una tasa muy baja o nula de SAEs vinculados directamente al mecanismo del fármaco [44,49,50]. No obstante, para mantener una perspectiva clínica rigurosa, es necesario señalar que ciertos análisis comparativos situaron a la vortioxetina con un perfil de tolerabilidad global ligeramente inferior frente a placebo y otras opciones farmacológicas de referencia [41], lo que justifica una monitorización detallada de los síntomas físicos.

Al desglosar el perfil sintomatológico, se observa un claro predominio de afectación gastrointestinal y de alteraciones neurológicas leves. A través de la mayoría de los estudios revisados, las náuseas (síntoma más reportado), los vómitos, el dolor abdominal, la cefalea y mareos se consolidaron como las reacciones adversas de mayor recurrencia [42,45–47]. Además, la incidencia de efectos digestivos con vortioxetina es mayor que con los ISRS tradicionales y depende de la dosis empleada. Según Findling et al. (2022) [42], las pautas de 20 mg alcanzaron una incidencia del 19,3% en náuseas y de 9,3% en vómitos, frente al 6,5% y 5,2% reportado con fluoxetina (Figura 7). Cabe destacar que, según la práctica clínica real, no parece haber diferencias significativas asociadas al sexo del paciente en la aparición de estos efectos secundarios [47].

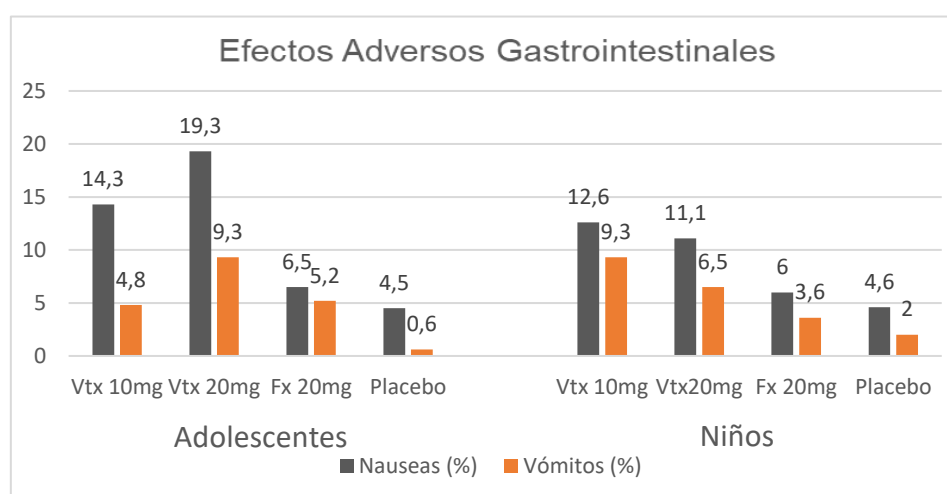


Figura 7. Incidencia de efectos adversos gastrointestinales de vortioxetina (Vtx) y fluoxetina (Fx) en niños y adolescentes. Elaboración propia a partir de datos de Findling et al. (2022) [42] y Huss et al. (2025) [43].

En cuanto a la evolución temporal de la tolerancia, la literatura advirtió un claro patrón de aparición temprana. Se estima que la mayor parte de la carga sintomática aparece durante la primera semana tras el inicio del tratamiento, siendo generalmente transitoria (60% de los efectos adversos aparecieron en los primeros 6 días) [48]. En esta misma línea, los datos procedentes de los seguimientos a largo plazo evidenciaron que tanto la incidencia como la intensidad de los efectos secundarios tienden a decrecer de forma progresiva [45]. Este proceso de habituación fisiológica sugiere que, si el paciente logra superar la ventana inicial de malestar digestivo o cefalea, la viabilidad del fármaco a medio y largo plazo mejora sustancialmente.

Seguridad psiquiátrica: suicidio y viraje maníaco.

Uno de los puntos críticos en la psicofarmacología pediátrica y adolescente es la monitorización de la ideación suicida. Según la evidencia analizada mediante la escala C-SSRS, la incidencia de cualquier conducta suicida bajo tratamiento con vortioxetina fue baja y comparable a placebo y fluoxetina, situándose entre el 8% y el 10% en ensayos clínicos [42,43]. Los estudios de extensión a largo plazo refuerzan esta observación, reportando que hasta el 96% de los pacientes permanecieron libres de cualquier evento de esta naturaleza tras 18 meses de exposición [45]. Existe un consenso de que los eventos detectados suelen ser atribuibles a la gravedad de la patología de base y a antecedentes previos, más que a un efecto del fármaco [46,48]. No obstante, meta-análisis recientes sugirieron no descartar una posible asociación, lo que obliga a mantener la vigilancia clínica estándar a pesar de la ausencia de señales de alarma en la práctica real [41,47].

En cuanto a la posible inducción de manía o hipomanía por el tratamiento, el riesgo es mínimo y equiparable al observado con otros antidepresivos de referencia. Evaluaciones mediante escalas específicas (GBI y HCL-32) no detectaron cambios clínicos significativos en esta esfera [43,44]. Los casos registrados de sintomatología maníaca fueron aislados, presentándose con una

incidencia menor a la de la fluoxetina en estudios comparativos, lo que sugiere un perfil de estabilidad conductual favorable para la población adolescente[43].

Seguridad metabólica y cardiovascular.

Desde una perspectiva sistémica, la vortioxetina presenta un perfil neutro que la diferencia de otros fármacos con mayor carga de efectos secundarios metabólicos. Los datos acumulados durante periodos de hasta un año y medio confirmaron la ausencia de alteraciones clínicamente relevantes en el índice de masa corporal (IMC), el crecimiento fisiológico o la maduración sexual, evaluada mediante la escala de Tanner y biomarcadores hormonales [43,45]. Aunque se reportaron incrementos de peso significativos en un subgrupo de pacientes (29%), estos pudieron ser atribuibles mayoritariamente al desarrollo evolutivo normal y a factores dietéticos, más que a una disfunción metabólica inducida por la molécula [46].

En el plano cardiovascular, el fármaco no mostró un impacto negativo sobre los parámetros hemodinámicos ni sobre la conducción eléctrica cardíaca (ECG), manteniéndose los intervalos QT dentro de la normalidad [45,48]. Un aspecto relevante es la modulación de la HRV, probablemente vinculada al antagonismo de los receptores 5-HT₃. Aunque se observaron cambios en la HRV bajo monitorización estrecha, estos no se tradujeron en eventos de bradicardia o taquicardia con repercusión clínica [49], describiendo un margen de seguridad cardiovascular óptimo tanto en condiciones de hospitalización como en régimen ambulatorio [47].

Impacto en la arquitectura del sueño.

A diferencia de los ISRS comunes, que frecuentemente fragmentan el descanso, la vortioxetina parece ejercer un efecto preservador e incluso normalizador de la arquitectura del sueño. Este beneficio se asocia fisiológicamente a su alta afinidad y antagonismo sobre el receptor 5-HT₇, cuya modulación está implicada en la regulación de los ritmos circadianos y la fase REM. Estudios de v-PSG revelaron que el tratamiento no incrementó el índice de microdespertares

(*arousal index*) ni el tiempo de vigilia tras el inicio del sueño (*Wake After Sleep Onset*, WASO), manteniendo la profundidad de las ondas delta y alfa en el electroencefalograma [50].

Asimismo, no se observó un incremento en los movimientos periódicos de las piernas (PLMI), descartando la inducción de síntomas motores nocturnos comunes en otras terapias [50]. A nivel subjetivo, los pacientes reportaron una mejora en la calidad global del sueño (escala AIS), si bien es difícil discernir si este efecto es una acción directa del fármaco o una consecuencia secundaria de la remisión de la sintomatología depresiva [49].

Adherencia terapéutica y motivos de abandono en ensayos frente a la práctica real.

El análisis de la adherencia en varios de los estudios reveló una discrepancia significativa entre la percepción clínica y la realidad farmacocinética. Mientras que el recuento de comprimidos y los reportes familiares sugirieron una adherencia excelente (superior al 95%), la monitorización de niveles plasmáticos en sangre descubrió que aproximadamente entre un 25% y un 28% de los pacientes presentaron niveles plasmáticos indetectables del fármaco [43,45]. Este hallazgo subrayó un fenómeno de "incumplimiento oculto" que debe ser considerado al evaluar la ausencia de respuesta o de efectos indeseados asociados al tratamiento (Figura 8).

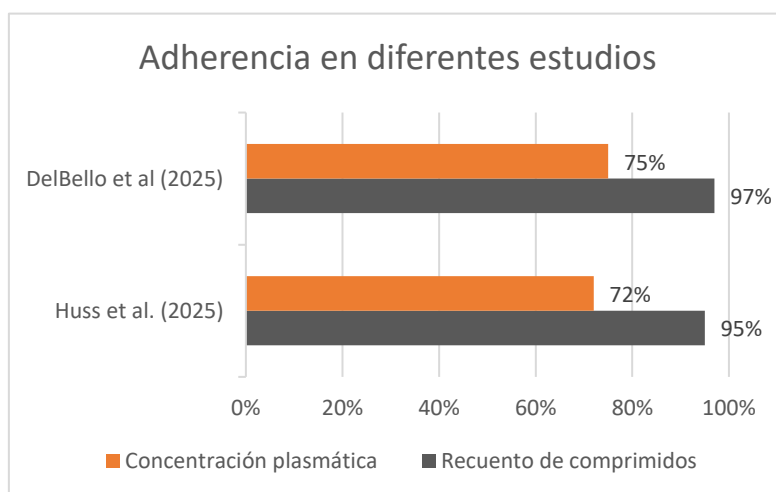


Figura 8. Adherencia en diferentes estudios según recuento de comprimidos y niveles plasmáticos. Elaboración propia a partir de datos de Huss et al. (2025) [43] y DelBello et al. (2025) [45].

En cuanto a las causas de interrupción, los motivos variaron según el entorno del estudio. En ensayos clínicos controlados, las tasas de abandono por intolerancia fueron relativamente bajas (entre el 1,3% y el 6%), siendo las náuseas el principal factor motivador de la suspensión [42,45]. Sin embargo, en la práctica clínica real, la tasa de abandono por eventos adversos ascendió ligeramente hasta el 7,91% [47]. Esta diferencia sugiere que la supervisión estrecha de los ensayos puede reducir los abandonos iniciales, mientras que la aparición de los efectos secundarios compromete más fácilmente la continuidad de la terapia en condiciones asistenciales ordinarias.

CONCLUSIONES

A partir de la revisión sistemática de la literatura seleccionada y en respuesta a los objetivos planteados, se extraen las siguientes conclusiones.

- 1. Limitación en eficacia aguda.** La evidencia actual no permite demostrar la superioridad estadística de la vortioxetina frente al placebo o a los ISRS de referencia en menores, condicionada en gran medida por la elevada respuesta al placebo en esta población.
- 2. Potencial funcional y en comorbilidades.** A pesar de lo anterior, el fármaco destaca por mejorar la funcionalidad global y la calidad de vida percibida, mostrando beneficios adicionales en la estabilización a largo plazo y en síntomas comórbidos como la ansiedad y el insomnio.
- 3. Perfil de seguridad aceptable.** Presenta ventajas competitivas clave, como la neutralidad metabólica/cardiovascular y la preservación del sueño. No obstante, su alta incidencia de efectos gastrointestinales (superior a la fluoxetina) actúa como barrera para la adherencia, provocando un incumplimiento terapéutico significativo.

4. **Posicionamiento clínico por determinar.** No se puede considerar actualmente como tratamiento de primera elección para el TDM infanto-juvenil. Su uso podría estudiarse como alternativa de segunda línea en casos de resistencia terapéutica o cuando el perfil del paciente requiera evitar efectos secundarios específicos de los antidepresivos convencionales.
5. **Necesidad de investigación.** Se requieren futuros ensayos clínicos que profundicen en su eficacia procognitiva y funcional, validando su utilidad clínica real más allá de las escalas de puntuación tradicionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5th ed. Washington, DC.: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
2. Organización Mundial de la Salud (OMS). Organización Mundial de la Salud (OMS) [Internet]. 2025 [citado 1 de febrero de 2026]. Trastorno depresivo (depresión). Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. UNICEF. Estado Mundial de la Infancia 2021: En mi mente: Promover, proteger y cuidar la salud mental de la infancia. [Internet]. Nueva York; 2021 [citado 13 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.unicef.org/es/informes/estado-mundial-de-la-infancia-2021>
4. Salk RH, Hyde JS, Abramson LY. Gender differences in depression in representative national samples: Meta-analyses of diagnoses and symptoms. Psychol Bull. agosto de 2017;143(8):783-822. doi:10.1037/bul0000102
5. Asociación Española de Pediatría. aeped.es [Internet]. 2022 [citado 13 de febrero de 2026]. La pandemia ha provocado un aumento de hasta el 47% en los trastornos de salud mental de los menores. Disponible en:

<https://www.aeped.es/actualidad/pandemia-ha-provocado-un-aumento-hasta-47-en-los-trastornos-salud-mental-en-los-menores>

6. Orgilés M, Amorós-Reche V, Morales A, Espada JP. Salud Mental en la Población Infanto-Juvenil en España: Resultados del Estudio Longitudinal EMOCHILD [Internet]. diciembre de 2025 [citado 27 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://observainfancia.es/informes/>
7. Santos RMS, Mendes CG, Sen Bressani GY, de Alcantara Ventura S, de Almeida Nogueira YJ, de Miranda DM, et al. The associations between screen time and mental health in adolescents: a systematic review. *BMC Psychol.* 20 de abril de 2023;11(1):127. doi:10.1186/s40359-023-01166-7
8. Schildkraut JJ. The Catecholamine Hypothesis Of Affective Disorders: A Review Of Supporting Evidence. *American Journal of Psychiatry.* noviembre de 1965;122(5):509-22. doi:10.1176/ajp.122.5.509
9. Lanni C, Govoni S, Lucchelli A, Boselli C. Depression and antidepressants: molecular and cellular aspects. *Cellular and Molecular Life Sciences.* 12 de septiembre de 2009;66(18):2985-3008. doi:10.1007/s00018-009-0055-x
10. Björkholm C, Monteggia LM. BDNF – a key transducer of antidepressant effects. *Neuropharmacology.* marzo de 2016;102:72-9. doi:10.1016/j.neuropharm.2015.10.034
11. McEwen BS, Nasca C, Gray JD. Stress Effects on Neuronal Structure: Hippocampus, Amygdala, and Prefrontal Cortex. *Neuropsychopharmacology.* 16 de enero de 2016;41(1):3-23. doi:10.1038/npp.2015.171
12. Liu W, Ge T, Leng Y, Pan Z, Fan J, Yang W, et al. The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plast.* 2017;2017:1-11. doi:10.1155/2017/6871089
13. Savitz J, Drevets WC. Bipolar and major depressive disorder: Neuroimaging the developmental-degenerative divide. *Neurosci Biobehav Rev.* mayo de 2009;33(5):699-771. doi:10.1016/j.neubiorev.2009.01.004
14. Duman RS, Sanacora G, Krystal JH. Altered Connectivity in Depression: GABA and Glutamate Neurotransmitter Deficits and Reversal by Novel

- Treatments. *Neuron*. abril de 2019;102(1):75-90. doi:10.1016/j.neuron.2019.03.013
15. Howard DM, Adams MJ, Clarke TK, Hafferty JD, Gibson J, Shirihi M, et al. Genome-wide meta-analysis of depression identifies 102 independent variants and highlights the importance of the prefrontal brain regions. *Nat Neurosci*. 4 de marzo de 2019;22(3):343-52. doi:10.1038/s41593-018-0326-7
 16. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. *GuiaSalud* [Internet]. 2018 [citado 17 de febrero de 2026]. Guía de Práctica Clínica sobre la Depresión Mayor en la Infancia y en la Adolescencia. Disponible en: <https://portal.guiasalud.es/egpc/depresion-infancia-diagnostico/>
 17. Birmaher B, Brent D. Practice Parameter for the Assessment and Treatment of Children and Adolescents With Depressive Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. noviembre de 2007;46(11):1503-26. doi:10.1097/chi.0b013e318145ae1c
 18. Instituto Nacional de Estadística. Tasas de suicidios por edad y sexo por 100.000 habitantes de cada grupo. [Internet]. 2023 [citado 20 de febrero de 2026]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=72075>
 19. Instituto Nacional de Estadística. Tasas de suicidios por edad y sexo por 100.000 habitantes de cada grupo. [Internet]. 2024 [citado 20 de febrero de 2026]. Disponible en: https://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?tpx=76988#_tabs-tabla
 20. Bower P, Gilbody S. Stepped care in psychological therapies: access, effectiveness and efficiency. *British Journal of Psychiatry*. 2 de enero de 2005;186(1):11-7. doi:10.1192/bjp.186.1.11
 21. Weissman MM., Klerman GL., Rounsaville BJ., Chevron ES. Interpersonal psychotherapy of depression. Basic Books; 1984. 255 p.
 22. MOREAU D, MUFSON L, WEISSMAN MM, KLERNAN GL. Interpersonal Psychotherapy for Adolescent Depression: Description of Modification and Preliminary Application. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. julio de 1991;30(4):642-51. doi:10.1097/00004583-199107000-00018

23. National Institute for Health and Care Excellence. Depression in children and young people: identification and management [Internet]. junio de 2019 [citado 6 de marzo de 2026]. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng134>
24. Licht C, Weirich S, Reis O, Kölch M, Grözinger M. Electroconvulsive therapy in children and adolescents in Europe-a systematic review of the literature complemented by expert information and guideline recommendations. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 17 de octubre de 2024;33(10):3389-403. doi:10.1007/s00787-023-02248-y
25. Tao YJ, Duan XX, Liu P, Wang MW, Li SX, Luo TT, et al. Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation in youth with depression: a systematic review and meta-analysis of randomized sham-controlled trials. *World Journal of Pediatrics*. 25 de diciembre de 2025;21(12):1258-74. doi:10.1007/s12519-025-00983-7
26. Cipriani A, Zhou X, Del Giovane C, Hetrick SE, Qin B, Whittington C, et al. Comparative efficacy and tolerability of antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a network meta-analysis. *The Lancet*. agosto de 2016;388(10047):881-90. doi:10.1016/S0140-6736(16)30385-3
27. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA PROZAC 20 mg CAPSULAS DURAS [Internet]. 2020 [citado 2 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/57954/FichaTecnica_57954.html
28. Emslie GJ, Rush AJ, Weinberg WA, Kowatch RA, Hughes CW, Carmody T, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of fluoxetine in children and adolescents with depression. *Arch Gen Psychiatry*. noviembre de 1997;54(11):1031-7. doi:10.1001/archpsyc.1997.01830230069010 PubMed PMID: 9366660.
29. March J, Silva S, Petrycki S, Curry J, Wells K, Fairbank J, et al. Fluoxetine, cognitive-behavioral therapy, and their combination for adolescents with depression: Treatment for Adolescents With Depression Study (TADS)

- randomized controlled trial. JAMA. 18 de agosto de 2004;292(7):807-20. doi:10.1001/jama.292.7.807 PubMed PMID: 15315995.
30. Wu T, Song F, Cao W, Liu C, Jia S. Comparative efficacy of antidepressant medication for adolescent depression: a network meta-analysis and systematic review. BMC Psychiatry. 10 de mayo de 2025;25(1):471. doi:10.1186/s12888-025-06941-x
 31. Meister R, Abbas M, Antel J, Peters T, Pan Y, Bingel U, et al. Placebo response rates and potential modifiers in double-blind randomized controlled trials of second and newer generation antidepressants for major depressive disorder in children and adolescents: a systematic review and meta-regression analysis. Eur Child Adolesc Psychiatry. 8 de marzo de 2020;29(3):253-73. doi:10.1007/s00787-018-1244-7
 32. Hammad TA, Laughren T, Racoosin J. Suicidality in Pediatric Patients Treated With Antidepressant Drugs. Arch Gen Psychiatry. 1 de marzo de 2006;63(3):332. doi:10.1001/archpsyc.63.3.332
 33. Strawn JR, Mills JA, Poweleit EA, Ramsey LB, Croarkin PE. Adverse Effects of Antidepressant Medications and their Management in Children and Adolescents. Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy. 27 de julio de 2023;43(7):675-90. doi:10.1002/phar.2767
 34. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. FICHA TECNICA Brintellix 5 mg comprimidos recubiertos con película [Internet]. 2025 [citado 1 de abril de 2026]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/113891002/FT_113891002.html#10
 35. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Summary for CID 56843850, Vortioxetine Hydrobromide [Internet]. 2012 [citado 7 de abril de 2026]. Disponible en: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Vortioxetine-Hydrobromide>
 36. Salagre E, Grande I, Solé B, Sanchez-Moreno J, Vieta E. Vortioxetina: una nueva alternativa en el trastorno depresivo mayor. Rev Psiquiatr Salud Ment. enero de 2018;11(1):48-59. doi:10.1016/j.rpsm.2017.06.006

37. Thase ME, Mahableshwarkar AR, Dragheim M, Loft H, Vieta E. A meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in adults. *European Neuropsychopharmacology*. junio de 2016;26(6):979-93. doi:10.1016/j.euroneuro.2016.03.007
38. Huang IC, Chang TS, Chen C, Sung JY. Effect of Vortioxetine on Cognitive Impairment in Patients With Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. 12 de diciembre de 2022;25(12):969-78. doi:10.1093/ijnp/pyac054
39. Baldwin DS, Chrones L, Florea I, Nielsen R, Nomikos GG, Palo W, et al. The safety and tolerability of vortioxetine: Analysis of data from randomized placebo-controlled trials and open-label extension studies. *Journal of Psychopharmacology*. 9 de marzo de 2016;30(3):242-52. doi:10.1177/0269881116628440
40. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ*. 29 de marzo de 2021;n71. doi:10.1136/bmj.n71
41. Hetrick SE, McKenzie JE, Bailey AP, Sharma V, Moller CI, Badcock PB, et al. New generation antidepressants for depression in children and adolescents: a network meta-analysis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 24 de mayo de 2021;2021(5). doi:10.1002/14651858.CD013674.pub2
42. Findling RL, DelBello MP, Zuddas A, Emslie GJ, Ettrup A, Petersen ML, et al. Vortioxetine for Major Depressive Disorder in Adolescents: 12-Week Randomized, Placebo-Controlled, Fluoxetine-Referenced, Fixed-Dose Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. septiembre de 2022;61(9):1106-1118.e2. doi:10.1016/j.jaac.2022.01.004
43. Huss M, Findling RL, DelBello MP, Necking O, Petersen ML, Schmidt SN, et al. Vortioxetine for Major Depressive Disorder in Children: 12-Week Randomized, Placebo-Controlled Study. *JAACAP Open*. septiembre de 2025;3(3):736-48. doi:10.1016/j.jaacop.2024.11.002

44. He Y, Xian Y, Li X, Qiu T, Jiang X, Wang T, et al. Sequenced treatment alternatives to relieve adolescent depression: A pragmatic clinical trial. *J Affect Disord.* julio de 2026;404:121511. doi:10.1016/j.jad.2026.121511
45. DelBello MP, Findling RL, Huss M, Necking O, Petersen ML, Schmidt SN, et al. Vortioxetine in children and adolescents with major depressive disorder: 6-month and 18-month open-label, flexible-dose, long-term extension studies. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 6 de abril de 2025;34(4):1425-34. doi:10.1007/s00787-024-02560-1
46. Findling RL, Robb AS, DelBello MP, Huss M, McNamara NK, Sarkis EH, et al. A 6-Month Open-Label Extension Study of Vortioxetine in Pediatric Patients with Depressive or Anxiety Disorders. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* febrero de 2018;28(1):47-54. doi:10.1089/cap.2017.0047
47. Luo X, Yu S, Pan K, Cheng L, Luo F, Zhang H, et al. A retrospective analysis of vortioxetine utilization in children and adolescents with major depressive disorder in clinical practice. *BMC Psychiatry.* 20 de mayo de 2025;25(1):509. doi:10.1186/s12888-025-06983-1
48. Findling RL, Robb AS, DelBello M, Huss M, McNamara N, Sarkis E, et al. Pharmacokinetics and Safety of Vortioxetine in Pediatric Patients. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* agosto de 2017;27(6):526-34. doi:10.1089/cap.2016.0155
49. Krivosova M, Hutka P, Ondrejka I, Visnovcova Z, Funakova D, Hrtanek I, et al. Vortioxetine's impact on the autonomic nervous system in depressed children and adolescents: analysis of the heart rate variability. *Sci Rep.* 23 de junio de 2024;14(1):14442. doi:10.1038/s41598-024-65278-9
50. Mlynceková Z, Hutka P, Visnovcova Z, Ferencova N, Kovacova V, Macejova A, et al. Effects of Vortioxetine on Sleep Architecture of Adolescents with Major Depressive Disorder. *Clocks Sleep.* 24 de octubre de 2023;5(4):627-38. doi:10.3390/clockssleep5040042