



**FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD**

**ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA**

**Eficacia y seguridad de Zuranolona en el trastorno  
depresivo mayor: Revisión sistemática**

**PARA OPTAR EL GRADO ACADÉMICO DE BACHILLER  
EN MEDICINA HUMANA**

**Autores**

**Abad Garcia Kiara Janett**

<https://orcid.org/0000-0002-4414-9101>

**Fernandez Moya Mercy Estrella**

<https://orcid.org/0000-0002-3582-3475>

**Asesor**

**Dr. Barboza Meca Joshuan Jordano**

<https://orcid.org/0000-0002-2896-1407>

**Línea de Investigación**

**Calidad de vida, promoción de la salud y del individuo para el desarrollo  
de la sociedad**

**Sublínea de Investigación**

**Nuevas alternativas de prevención y el manejo de enfermedades crónicas  
y/o no transmisibles**

**Pimentel – Perú**

**2024**

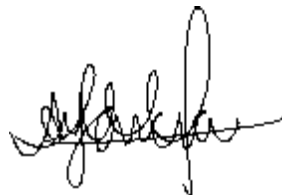

## DECLARACIÓN JURADA DE ORIGINALIDAD

Quienes suscribimos la **DECLARACIÓN JURADA**, somos Kiara Janett Abad Garcia y Mercy Estrella Fernandez Moya, del Programa de Estudios de Medicina Humana de la Universidad Señor de Sipán S.A.C, declaramos bajo juramento que somos autoras del trabajo titulado:

### EFICACIA Y SEGURIDAD DE ZURANOLONE EN TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR: REVISIÓN SISTEMÁTICA

El texto de mi trabajo de investigación responde y respeta lo indicado en el Código de Ética del Comité Institucional de Ética en Investigación de la Universidad Señor de Sipán (CIEI USS) conforme a los principios y lineamientos detallados en dicho documento, en relación a las citas y referencias bibliográficas, respetando al derecho de propiedad intelectual, por lo cual informo que la investigación cumple con ser inédito, original y auténtico.

En virtud de lo antes mencionado, firman:

Abad Garcia Kiara Janett	DNI: 70899736	
Fernandez Moya Mercy Estrella	DNI: 73183462	

Pimentel, 01 de octubre de 2024



## 13% Similitud general

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para ca...

### Filtrado desde el informe

- Bibliografía
- Texto mencionado
- Coincidencias menores (menos de 8 palabras)

### Fuentes principales

- 9% Fuentes de Internet
- 5% Publicaciones
- 11% Trabajos entregados (trabajos del estudiante)

### Marcas de integridad

#### N.º de alertas de integridad para revisión

No se han detectado manipulaciones de texto sospechosas.

Los algoritmos de nuestro sistema analizan un documento en profundidad para buscar inconsistencias que permitirían distinguirlo de una entrega normal. Si advertimos algo extraño, lo marcamos como una alerta para que pueda revisarlo.

Una marca de alerta no es necesariamente un indicador de problemas. Sin embargo, recomendamos que preste atención y la revise.

## **Dedicatoria**

A mi familia, principal fuente de amor y resiliencia.

*Kiara Abad*

A mi refugio, mi paz, mi calma, mi felicidad: Mi familia.

*Estrella Fernandez*

## **Agradecimientos**

Al Dr. Joshuan Barboza por orientarme en el mundo de las revisiones sistemáticas.

*Kiara Abad*

A Kiara Abad por la paciencia y el apoyo constante para realizar nuestra investigación.

*Estrella Fernandez*

# ÍNDICE

Dedicatoria .....	4
Agradecimientos.....	5
Resumen.....	8
Abstract.....	9
I. INTRODUCCIÓN .....	10
I.1. Realidad problemática .....	10
I.2. Formulación del problema .....	11
I.3. Hipótesis.....	11
I.4. Objetivos.....	11
I.5. Teorías relacionadas al tema .....	11
I.5.1. Trastorno depresivo mayor .....	11
I.5.2. Zuranolona .....	16
II. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN .....	17
II.1. Diseño de estudio.....	17
II.2. Búsquedas.....	17
II.3. Criterios de elegibilidad .....	17
II.3.1. Criterios de inclusión .....	17
II.3.2. Criterios de exclusión .....	18
II.4. Desenlaces.....	18
II.5. Extracción de datos .....	18
III. RESULTADOS.....	20
III.1. Selección de los estudios .....	20
III.2. Características de los estudios incluidos .....	20
III.3. Intervenciones y grupos comparativos .....	25

III.4. Outcomes primarios .....	25
III.5. Outcomes secundarios.....	26
III.6. Análisis de riesgo de sesgo (RoB 2.0).....	27
IV. DISCUSIÓN.....	29
IV.1. Implicaciones clínicas.....	30
IV.2. Limitaciones del estudio .....	30
IV.3. Investigaciones futuras.....	31
V. CONCLUSIONES .....	32
VI. REFERENCIAS .....	33
ANEXOS .....	41

## Resumen

El trastorno depresivo mayor (TDM), es la afección psiquiátrica con mayor discapacidad a nivel mundial, con una prevalencia global de 264 millones y se relaciona con un aumento de morbilidad y mortalidad. Actualmente, se cuentan con ensayos clínicos de monoterapias a corto plazo y bien toleradas. Una de esas opciones es la Zuranolona (ZRN), que tiene un papel importante en la depresión post parto y el TDM. El objetivo es evaluar si la ZRN fue eficaz y segura en pacientes con TDM. Para lograrlo, se realizó una búsqueda en 4 database: Pubmed, EMBASE, Scopus y Web of Science. Revisamos cinco estudios que determinaron la eficacia de ZRN medida por el cambio desde el valor inicial en el día 15 (CFB HAM-D17) y; la seguridad medida por los eventos adversos que presentaron los pacientes. Los hallazgos sugieren que ZRN podría ser particularmente útil en pacientes con TDM y síntomas graves. ZRN puede usarse en combinación con antidepresivos estándar, potenciando sus efectos y permitiendo un inicio de acción corto. Los eventos adversos reportados en los estudios fueron en su mayoría leves, siendo la somnolencia y los mareos los más comunes.

**Palabras Clave:** Trastorno depresivo, Zuranolone, Ensayo Clínico Controlado Aleatorizado



## **Abstract**

Major depressive disorder (MDD) is the most disabling psychiatric condition worldwide, with a global prevalence of 264 million. Currently, there are clinical trials of short-term, well-tolerated monotherapies. One such option is Zuranolone (ZRN), which has an important role in postpartum depression and MDD. We aimed to evaluate whether ZRN was effective and safe in patients with MDD. To achieve this, we conducted a systematic review in 4 databases: EMBASE, Pubmed, Scopus and Web of Science. We reviewed five clinical trials that determined the efficacy of ZRN as measured by change from baseline at day 15 (CFB HAM-D17) and; safety as measured by adverse events experienced by patients. The findings suggest that ZRN may be particularly useful in patients with MDD and severe symptoms. ZRN can be used in combination with standard antidepressants, potentiating their effects and allowing a short onset of action. Adverse events reported in the studies were mostly mild, with drowsiness and dizziness being the most common.

**Keywords:** Depressive disorder, Zuranolone, Randomized Controlled Trial

## I. INTRODUCCIÓN

### I.1. Realidad problemática

El trastorno depresivo mayor (TDM), es la afección psiquiátrica con mayor discapacidad a nivel mundial (1), con una prevalencia global de 264 millones (2,3) y se relaciona con un aumento de morbilidad y mortalidad (4,5), la cual es 1,8 veces mayor en comparación con la población general (6). El TDM es un contribuyente importante a la carga global de enfermedad, según la OMS (7). Se define clínicamente por cambios en la actitud y la cognición, así como una pérdida de interés o placer (8) que dura al menos 2 semanas y excluye otras etiologías (9,10). Se informa que el 8 % de las personas con TDM se suicidaron (6,11).

Mediante la encuesta NSDUH realizada en el 2022 (12), se estimó que 4,8 millones de adolescentes experimentaron un episodio depresivo mayor. Esto representa aproximadamente el 19,5 % de esta población de pacientes. De los cuales, el 14,6 % (3,6 millones de pacientes) informaron un episodio depresivo mayor con deterioro grave (13).

En Perú, a lo largo del año 2023, el MINSA registró 280.917 casos de TDM, de los cuales el 75,5% son féminas y el 16.5 % corresponde a menores de 18 años (14). En un estudio realizado por Torres se reportó que la prevalencia de TDM en adultos mayores fue de 13% (15).

Las terapias actuales, pueden tardar entre 6 y 8 semanas en lograr una respuesta en los pacientes y 12 semanas o más en demostrar un beneficio clínico completo (16). Existe una necesidad insatisfecha de tratamientos innovadores que ofrezcan efectos rápidos y sostenidos (5). El desarrollo de nuevas monoterapias en el campo de la depresión es extremadamente urgente (17). Recientemente, la Zuranolona (ZRN), un neuroesteroide sintético y modulador alostérico positivo de los receptores GABA<sub>A</sub> (18), tiene un papel importante en la depresión posparto (19) y el TDM (20). Nuestro objetivo es evaluar si la ZRN fue eficaz y segura para el TDM según los ensayos clínicos disponibles.

## **I.2. Formulación del problema**

¿La Zuranolona es eficaz y segura en pacientes con trastorno depresivo mayor?

## **I.3. Hipótesis**

### **Hipótesis nula:**

Zuranolona no es eficaz ni segura en pacientes con TDM.

### **Hipótesis alterna:**

Zuranolona es eficaz y segura en pacientes con TDM.

## **I.4. Objetivos**

### **Objetivo general**

- Evaluar si ZRN fue eficaz en pacientes con TDM.

### **Objetivos específicos**

- Evaluar si ZRN fue segura en pacientes con TDM.
- Determinar las características de los estudios incluidos en esta revisión sistemática.
- Evaluar el riesgo de sesgo de los artículos incluidos.

## **I.5. Teorías relacionadas al tema**

### **I.5.1. Trastorno depresivo mayor**

Se define como un estado de ánimo deprimido y/o pérdida de importancia o placer en las actividades cotidianas junto con síntomas como pérdida o aumento de peso, insomnio o hipersomnias, alteración o retraso psicomotor, cansancio, sentimientos de incapacidad, disminución de la facultad para pensar o concentrarse y pensamientos de muerte o ideación suicida (mínimo 5 síntomas en total), que han estado existiendo colectivamente durante el mismo lapso de 2 semanas y manifiestan un cambio con respecto al funcionamiento previo (7). El episodio se considera TDM si no es conferido

a los efectos fisiológicos de una sustancia o no se explica mejor por otra afección médica (como la esquizofrenia) y de ningún modo se ha observado un episodio maníaco o un episodio hipomaníaco (7,21).

#### **I.5.1.1. Hipótesis propuestas**

La fisiopatología de la depresión está vinculada a cuatro vías de interacción primarias: disfunción cerebral, el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA), el sistema inmunológico y el eje intestino-cerebro (22).

Estas teorías incluyen la hipótesis de la (monoamina, la depresión inducida por estrés, de las citocinas, de la neuroinflamación y la neuroplasticidad, de la neurotrofina, de la depresión mediada por glutamato y/o GABA (ácido gamma-aminobutírico), la hipótesis circadiana de la depresión y la teoría del eje microbioma - intestino - cerebro (23).

##### **I.5.1.1.1. Hipótesis de la monoamina**

Corresponde a una teoría ampliamente aceptada (24). Intenta explicar la base biológica del TDM como causa del agotamiento de los neurotransmisores monoamínicos (25), a saber, la dopamina, noradrenalina y serotonina (19, 20, 22).

##### **I.5.1.1.2. Depresión inducida por estrés**

Esta teoría postula que el TDM podría ser causado por el estrés crónico que desencadena la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HPA), lo que conlleva a una hipersecreción de cortisol a niveles tóxicos (27) y una retroalimentación negativa disfuncional del eje HPA (25). Además, puede suprimir la neurogénesis y la neuroplasticidad en la corteza prefrontal y el hipocampo, lo que, a su vez, puede resultar en un descenso de los niveles de glutamato y el GABA, generando deterioro cognitivo, reducción del apetito, anhedonia, etc (17, 20).

#### **I.5.1.1.3. Hipótesis de las citocinas**

Se ha sugerido que el sistema inmune desempeña un papel primordial en la patogénesis del TDM. Se detectaron niveles elevados de biomarcadores proinflamatorios, como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), el interferón alfa (IFN- $\alpha$ ), la IL-1, IL-2, IL-6, IL-18 (29) y la proteína C reactiva, en el plasma de pacientes con síntomas depresivos, en comparación con individuos sanos (24). Se sustenta en el desequilibrio entre las citocinas proinflamatorias periféricas y antiinflamatorias que conduce a la neuroinflamación generando variaciones en el metabolismo del triptófano, que culminan en un descenso de la síntesis de serotonina, alteraciones en los mecanismos relacionados con la neuroplasticidad y excitotoxicidad mediada por glutamato (23,29). Ciertas citocinas originadas en la respuesta inmune periférica, como IL-6 e IL-1  $\beta$ , pueden filtrarse al cerebro a través de la barrera hematoencefálica (BHE) (24). Las citocinas que ingresan al sistema nervioso central funcionan directamente en relación con los astrocitos (30), las células estromales pequeñas y las neuronas, las cuales, cambian su plasticidad y promueven un comportamiento similar a la depresión (17). Además, conducen a la activación, por parte de la microglía, del inflammasoma NLRP3 y la consiguiente liberación de las citocinas inflamatorias interleucina (IL)-1 $\beta$  e IL-18, lo que se traduce a mayor neuroinflamación (31). Las enfermedades sistémicas con fisiopatología inflamatoria están vinculadas con un mayor riesgo de TDM (24).

#### **I.5.1.1.4. Hipótesis de la familia de neurotrofina**

La familia de las neurotrofinas ejercen un papel significativo en la neuroplasticidad y la neurogénesis (32). La hipótesis más aceptada implica al factor neurotrófico proveniente del cerebro (BDNF). Se postula que un déficit de soporte neurotrófico conduce a la atrofia neuronal, la disminución de la neurogénesis y la destrucción del

soporte de la glía (33). Los pacientes deprimidos tienen un nivel más bajo del dominio pro del BDNF (propéptido BDNF) a comparación de la población general sana (24).

#### **I.5.1.1.5. Depresión mediada por glutamato**

El glutamato es el fundamental neuromediador excitatorio liberado por las sinapsis en el cerebro (30, 31); está involucrado en las conexiones sinápticas, los procesos cognitivos y los procesos de recompensa y emocionales (36). El estrés puede inducir la secreción de glutamato presináptico por las neuronas y el glutamato se une fuertemente a los receptores ionotrópicos de glutamato (iGluRs) incluyendo los receptores de N-metil-D-aspartato (NMDARs) y los receptores de ácido  $\alpha$ -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico (AMPA), en la membrana postsináptica para activar las vías de señalización descendentes (37). Se ha demostrado mayor nivel de glutamato en sangre periférica, líquido cefalorraquídeo y cerebro, en pacientes deprimidos, así como alteración de la subunidad NMDAR en el cerebro (38). El bloqueo de la función de los NMDAR tiene un efecto antidepresivo y protege a las neuronas del hipocampo de las anomalías morfológicas desencadenadas por el estrés (17).

#### **I.5.1.1.6. Depresión mediada por GABA**

En cambio, el GABA es el principal neurotransmisor inhibitor (31, 32). Aunque las neuronas GABA representan solo una pequeña proporción en comparación con el glutamato, la neurotransmisión inhibitor es esencial para la función cerebral al equilibrar la transmisión excitatoria (40). El GABA actúa sobre receptores ionotrópicos (GABA<sub>A</sub>) y metabotrópicos (GABA<sub>B</sub>) (34, 35). Se ha demostrado que los pacientes con depresión tienen neurotransmisión o defectos funcionales de GABA. Se ha sugerido que un desequilibrio funcional de los sistemas GABA y glutamato contribuye a la fisiopatología de la depresión (17).

#### **I.5.1.1.7. Hipótesis circadiana de la depresión**

Plantea que los eventos agobiantes alteran los horarios del sueño (43), lo que, a su vez, modifica los ritmos moleculares diurnos en las células, lo que en efecto produce el desarrollo de trastornos del estado de ánimo en individuos vulnerables (23). Se demostró que los genes que controlan los ritmos circadianos en la corteza cingulada anterior están desregulados en la depresión (44), y las neuronas en esta región aumentan su actividad durante el sueño y la desconexión de las tareas (45). En pacientes con TDM también se observan a menudo concentraciones sanguíneas más bajas de melatonina (46).

#### **I.5.1.1.8. Teoría del eje microbioma - intestino - cerebro**

En la actualidad, el eje intestino-cerebro se considera la señalización bidireccional entre el tracto gastrointestinal (GI) y el sistema nervioso central (SNC) (47). Se ha informado que las alteraciones del microbioma intestinal, en otras palabras, “disbiosis intestinal”, están asociadas con comportamientos similares a los depresivos (48). Evidencia reciente demostró que los neurotransmisores (5-HT y GABA (40), producidos por la microbiota intestinal directa o indirectamente, pueden influir en el comportamiento emocional al modular la fisiología intestinal local y al regular la función de los órganos distales cuando se absorben en el torrente sanguíneo (49). Además, estudios recientes mostraron que los cambios en la microbiota intestinal también pueden dañar la barrera intestinal (50) y promover niveles más altos de las citocinas inflamatorias periféricas mencionadas previamente (41, 42).

Los seis filos principales de bacterias en el intestino de los mamíferos, incluidos *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Proteobacteria* y *Fusobacteria*, constituyen colectivamente aproximadamente el 90% de la población microbiana total (47,53). En particular, los individuos con TDM exhiben niveles elevados de los filos *Actinomycetota*, *Pseudomonadota* y *Bacteroidota*, junto con poblaciones disminuidas

de los filos *Bacillota* y *Lactobacillaceae* (54,55). Estudios preclínicos han demostrado que los probióticos podrían mejorar los fenotipos semejantes a la depresión (31,56). Aumentar la ingesta de verduras y frutas, restaurar el nivel de vitamina B en el cuerpo y ayudar a reducir y revertir algunos síntomas de enfermedades neuropsiquiátricas (57,58).

En resumen, existen interacciones altamente complejas entre factores neurobiológicos, fisiológicos, funcionales, sociales y psicológicos que conllevan al TDM (23).

### **I.5.2. Zuranolona**

La zuranolona (ZRN) es un esteroide neuroactivo oral (59) en desarrollo por Sage Therapeutics y Biogen (SAGE-217 (60) /BIIB125), actualmente está siendo evaluado como una opción de tratamiento para el TDM y la depresión post parto (61–64). Representa un enfoque terapéutico diferente al mejorar la acción inhibitoria del GABA a través de la modulación alostérica positiva de los receptores GABA<sub>A</sub> (65–67). La ZRN puede ayudar a restablecer el equilibrio en la excitabilidad neuronal y la regulación del estado de ánimo (68,69).



## II. MÉTODO DE INVESTIGACIÓN

### II.1. Diseño de estudio

Esta revisión sistemática se basa a las pautas de referencia para revisiones sistemáticas (PRISMA). Además, se envió el protocolo del estudio a PROSPERO y aún está siendo evaluado por el equipo editorial.

### II.2. Búsquedas

Las búsquedas se llevaron a cabo entre el 01 de septiembre de 2024 hasta el 01 de octubre de 2024 en 4 databases (EMBASE, Scopus, Web of Science y Pubmed) e incluyeron términos clave, MESH y tesauros.

Se implementó una estrategia de búsqueda para cada base de datos (**Anexo N°01**). ("Depressive Disorder") y (Zuranolone) fueron los términos de búsqueda principales. No existieron restricciones respecto al lenguaje o al año. Además, se realizaron búsquedas manuales en las listas de referencias de los estudios potenciales para identificar otros ensayos que podrían ser considerados.

### II.3. Criterios de elegibilidad

#### II.3.1. Criterios de inclusión

Ensayos clínicos controlados aleatorizados en fase 2 o fase 3, que trataron a pacientes adultos de 18 y 64 años, con trastorno depresivo mayor (TDM) diagnosticado según DSM-5, puntuación total en la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D17)  $\geq 22$ , con sintomatología depresiva mayor de cuatro semanas y que fueron asignados aleatoriamente a un grupo experimental con tratamiento con ZRN (20 mg o 30 mg o 50 mg; vía oral, una vez en la noche) comparado a un grupo control (placebo o placebo más tratamiento antidepresivo estándar), durante 14 días.

### **II.3.2. Criterios de exclusión**

Se excluyeron los ensayos clínicos no aleatorizados, estudios con datos duplicados, artículos con falta de disponibilidad de texto completo o datos completos, estudios basados en subtipos de TDM (como depresión postparto y/o depresión post accidente cerebrovascular), publicaciones en forma de cartas al editor, informe de conferencias, informes de casos, estudios en animales, revisiones sistemáticas.

### **II.4. Desenlaces**

El resultado primario es la eficacia de Zuranolone medido por el cambio de puntuación inicial en el HAM-D 17 (*“change from baseline”*; CFB) en el día 15. Mientras que el resultado secundario corresponde a la incidencia de los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) y de los acontecimientos adversos graves (SAEs).

### **II.5. Extracción de datos**

Los artículos recuperados de la búsqueda sistemática se recopilaron en una biblioteca y se eliminaron los duplicados empleando Endnote 21. A través de la plataforma Rayyan se realizó el primer cribado, evaluando los títulos y resúmenes de cada estudio de forma independiente y ciega por dos revisoras (KJAG y MEFM). Los estudios incluidos después de este proceso serán evaluados a texto completo, basándose en los criterios de inclusión, constituyendo el segundo proceso de cribado.

Para la extracción de datos de los artículos incluidos en esta revisión, se utilizó un formato de hoja de cálculo Excel previamente elaborada y, de manera independiente, se obtuvo información de cada estudio. Se recopiló datos sobre el autor, año de publicación, país, diseño de estudio, población, número de centros, duración del estudio, criterios de inclusión y exclusión, escalas empleadas, desenlaces primarios y secundarios y

efectos adversos comunes.

Los estudios en conflicto y/o desacuerdos en cualquier fase de esta revisión, se resolvieron mediante un tercer autor revisor (JJBM).

### III. RESULTADOS

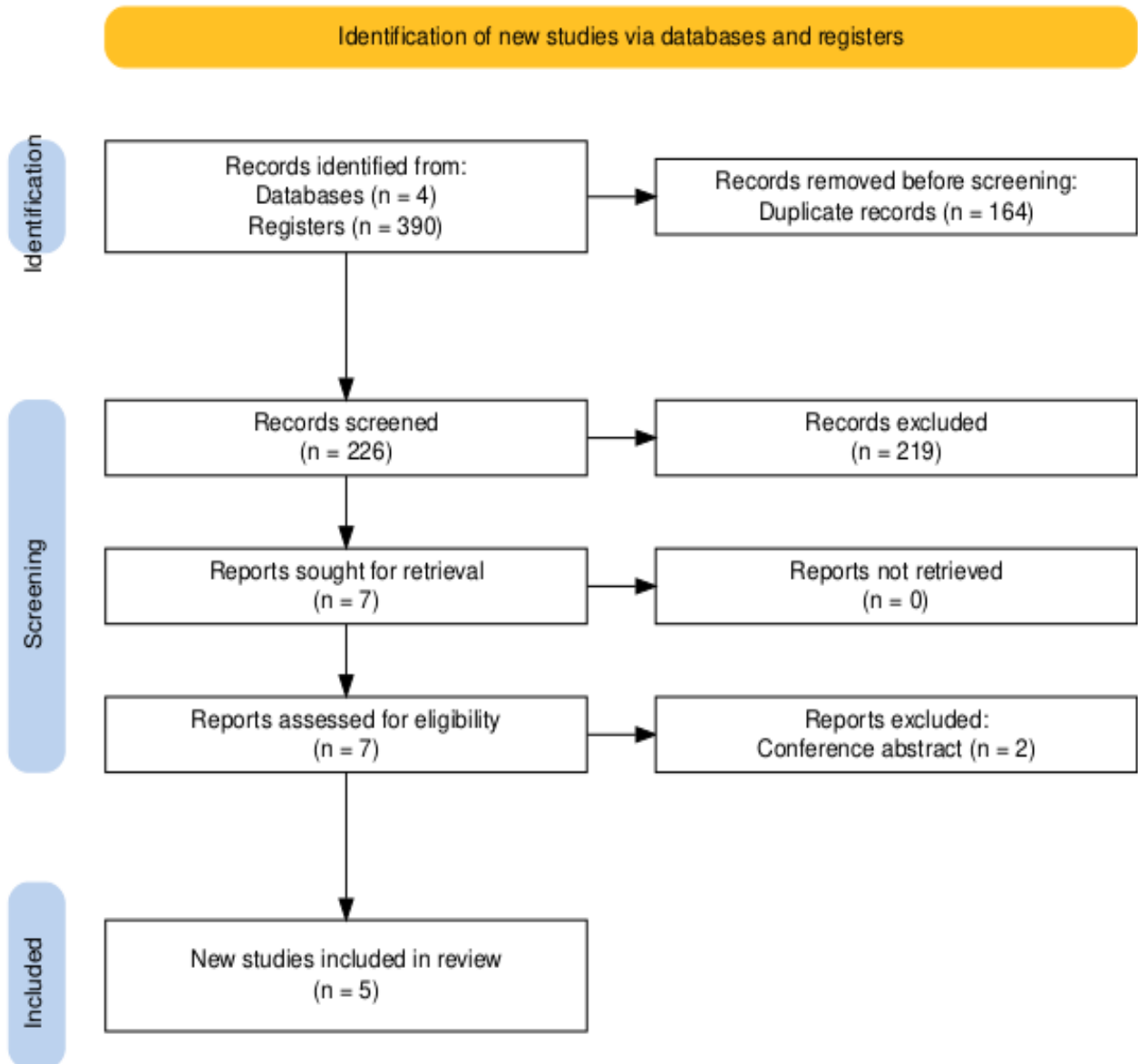
#### III.1. Selección de los estudios

Tras la búsqueda en las cuatro bases de datos (Pubmed, Web of Science, Scopus y EMBASE), se identificaron 390 estudios, de los cuales, 164 artículos eran duplicados y se eliminaron mediante EndNote, quedando 226 estudios para el primer filtro por título y resumen. 219 artículos fueron descartados por no cumplir con los criterios PICO. Siete estudios pasaron al segundo filtro por texto completo. Tras la revisión, se excluyeron dos investigaciones por ser “conference abstract”. Finalmente, se consideraron cinco ensayos clínicos aleatorizados dentro de esta revisión sistemática (70–74). Presentamos el diagrama PRISMA (**Figura N°1**).

#### III.2. Características de los estudios incluidos

Los cinco estudios incluidos en esta revisión fueron ECAS (**Tabla N°1**), con un número total de 1903 pacientes (70–74). Todos los ensayos clínicos fueron controlados con un placebo y dos de ellos incorporaron dos brazos de intervención con diferentes dosis de ZRN (71,73). Cuatro artículos se realizaron en Estados Unidos (70–72,74) y uno en Japón (73). La mayoría de los estudios se centraron en adultos con TDM diagnosticado según criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales en su quinta edición (DSM-5), con puntuaciones de severidad elevadas basándose en la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems (HAM-D17). Los estudios de Clayton et al. (70,71) y Parikh et al. (74) son de fase III. El estudio de Gunduz-Bruce et al. (72) y Kato et al. (73), por su parte, corresponden a ensayos de fase II. En general, el número de participantes varió entre 89 y 581, con una edad media que oscila entre 38.3 y 49.1 años, un peso medio entre 64.6 y 89.7 kilos, un IMC medio entre 22.7 y 30.3 kg/m<sup>2</sup>, un score medio según HAM-D 17 entre 24.5 y 26.9 puntos, entre 10.6 y 11.2 años promedio transcurridos desde diagnóstico inicial de TDM y, entre 3 a 5.3 episodios depresivos promedio experimentados (70–74).

Figura N°1: PRISMA Flow Diagram



Autor	Año	País	Diseño	Población	Centros	Dosis	Duración	Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión	Escalas Utilizadas	Desenlaces Primarios	Desenlaces Secundarios	Eventos Adversos Comunes
Clayton et al.	2023	EE.UU.	Fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado	543	39	50 mg	14 días	Adultos 18-64 años con MDD severo (HAM-D $\geq 24$ )	Psicosis activa, intento de suicidio, depresión resistente	HAM-D, HAM-A, CGI-S, CGI-I, C-SSRS	Cambio en HAM-D a los 15 días (CFB HAM-D17)	TEAEs, SAEs, cambios en HAM-D en días 3, 8, 42; CGI-S en día 15, remisión (HAM-D $\leq 7$ ) en día 15 y 42; reducción $\geq 50\%$ en valor basal HAM-D, CFB MADRS en día 15, CFB HAM-A en día 15	Somnolencia, mareos, cefalea, sedación, diarrea
Clayton et al.	2023	EE.UU.	Fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado	581	55	20 mg y 30 mg	14 días	Adultos 18-64 años con MDD severo (HAM-D $\geq 22$ )	Psicosis activa, intento de suicidio, depresión resistente	HAM-D, HAM-A, CGI-S, CGI-I	Cambio en HAM-D a los 15 días (CFB HAM-D17)	TEAEs, SAEs, GCI-S en día 15, cambios en HAM-D y CGI-S en día 3, 8, 12, 21, 28, 35, 42, 70, 126 y 182; reducción $\geq 50\%$ en valor basal HAM-D, remisión, CFB MADRS, CFB	Fatiga, somnolencia, cefalea, mareo, diarrea, sedación, náuseas

												HAM-A día 15	
<b>Gunduz-Bruce et al.</b>	2019	EE.UU.	Fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado	89	8	30 mg	14 días	Adultos con MDD, HAM-D $\geq 22$	Depresión resistente, suicidio, psicosis, embarazo, convulsiones, esquizofrenia	HAM-D, HAM-A, CGI-S, CGI-I, SSS, C-SSRS	Cambio en HAM-D a los 15 días (CFB HAM-D17)	TEAEs, SAEs, cambio en HAM-D en días 2-8 y día 15, 21, 28, 35 y 42; reducción $\geq 50\%$ en valor basal HAM-D, remisión, CFB MADRS, CFB Bech-6, CFB HAM-A, CGI-I	Dolor de cabeza, mareos, náuseas, somnolencia, sequedad de boca, sedación.
<b>Kato et al.</b>	2023	Japón	Fase II, doble ciego, aleatorizado, controlado	250	72	20 mg y 30 mg	14 días	Adultos 18-75 años con MDD, HAM-D $\geq 25$	Depresión resistente, uso de antidepresivos dentro de 14 días, riesgo de suicidio	HAM-D, CGI-S, PGI-I, PHQ-9	Cambio en HAM-D a los 15 días (CFB HAM-D17)	TEAEs, SAEs, reducción $\geq 50\%$ en valor basal HAM-D, remisión, CFB Bech-6, CFB CGI-S, CFB PGI-I, CFB PHQ-9	Sedación, somnolencia, mareos
<b>Parikh et al.</b>	2023	EE.UU.	Fase III, doble ciego, aleatorizado, controlado	440	28	50 mg + ADT	14 días	Adultos con MDD y HAM-D $\geq 24$	Depresión resistente, uso reciente de ADT, ideación	HAM-D, C-SSRS	Cambio en HAM-D a los 3 días (CFB HAM-D17)	TEAEs, SAEs, cambio en HAM-D en día 1, 3, 8, 12, 15,	Somnolencia, mareos, cefalea, insomnio,

---

suicida activa

42; reducción  
≥50% en valor  
basal HAM-D,  
remisión

sequedad de  
boca,  
náuseas,  
fatiga

---

**Tabla N°1:** Tabla con las características de los ECAS incluidos

HAM-D 17: 17-item Hamilton Depression Rating Scale / Escala de Calificación de la Depresión de Hamilton de 17 ítems

HAM-A: Hamilton Anxiety Rating Scale / Escala de Calificación de la Ansiedad de Hamilton

MADRS: Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale / Escala de Calificación de la Depresión de Montgomery-Åsberg

C-SSRS: Columbia-Suicide Severity Rating Scale / Escala Columbia para evaluar el riesgo de suicidio

ADT: Antidepressant therapy / Terapia antidepresiva

MDD: Major depressive disorder / Trastorno depresivo mayor

ECA's: Ensayos clínicos aleatorizados

CGI-S: Clinical Global Impressions Scale Severity / Escala de Impresión Clínica Global (Severidad)

CGI-I: Clinical Global Impressions Improvement / Escala de Impresión Clínica Global (Grado de mejoría)

TEAEs: Treatment-emergent adverse events / Acontecimientos adversos emergentes del tratamiento

SAEs: Serious adverse event / Evento adverso severo

CFB: Change from baseline / Variación desde la puntuación basal

SSS: Stanford Sleepiness Scale / Escala de Somnolencia de Stanford

PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9 / Cuestionario de Salud del Paciente-9



### **III.3. Intervenciones y grupos comparativos**

En todos los estudios, el tratamiento experimental fue ZRN o SAGE217 autoadministrado oralmente, una vez al día, por la noche con alimentos que contuvieran grasas durante 14 días (70–74). Clayton et al. (70), y Clayton et al. (71), realizaron dos estudios que evaluaron la eficacia con 20 mg, 30 mg de ZRN en comparación al placebo y con 50 mg de ZRN frente al placebo, respectivamente.

Gunduz-Bruce et al. (72) y Kato et al. (73), investigaron dosis de 20 mg y 30 mg en sus respectivos ensayos de fase 2. El estudio de Parikh et al. (74), es notable por ser el único que investigó la coadministración de ZRN a una dosis de 50 mg junto con antidepresivos estándar (inhibidores de la recaptación de serotonina y los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina). Los grupos de control en todos los ensayos recibieron placebo, lo que permitió una comparación clara de la eficacia del fármaco (70–74).

### **III.4. Outcomes primarios**

El criterio de valoración principal en los cuatro primeros estudios incluidos en esta revisión, se basó en el CFB en HAM-D 17 en el día 15 (70–73), mientras que la investigación de Parikh et al. (74), se fundamentó en el CFB en HAM-D 17 al tercer día. Esta escala es ampliamente utilizada para evaluar la severidad de los síntomas depresivos (75), lo que proporciona una herramienta útil para monitorear el avance del paciente después de establecer un tratamiento (75–78).

En el estudio de Clayton et al. (71), no se alcanzó el criterio de valoración principal con ZRN de 20 mg ni en el de 30 mg, sin embargo, se observaron mejoras significativas en los síntomas depresivos con ZRN de 30 mg en el día 3, 8 y 12. No obstante, el análisis *post hoc* reveló que el 8,9% de los pacientes no presentaban concentraciones séricas cuantificables de ZRN. Tras la exclusión de estos pacientes, el CFB en el día 15 fue significativamente mayor en el grupo de ZRN a dosis de 30 mg (71).

Según la investigación de Clayton et al. (70), los pacientes que recibieron ZRN a 50 mg mostraron una mejora considerablemente mayor en los síntomas depresivos durante el día 15. Además, se evidenció una rápida reducción de los síntomas depresivos a partir del tercer día que se extendió hasta el día 42.

En el ensayo fase II de Gunduz-Bruce et al. (72), se logró la reducción de los síntomas depresivos con SAGE-217 a 30 mg en pacientes con TDM moderado a severo evaluados en el día 15.

En el estudio fase II de Kato et al. (73), se cumplió el criterio de valoración principal y demostró la eficacia de la administración oral de ZRN en dosis de 20 y 30 mg, una vez diaria, durante 14 días en pacientes japoneses que padecen TDM.

Es de particular interés, el estudio fase III de Parikh et al. (74), ya que se centró en el impacto de la coadministración de ZRN con terapia antidepresiva estándar (ADT) con escitalopram, sertralina, desvenlafaxina, duloxetina, citalopram. Este estudio indicó que, al tercer día, los pacientes que recibieron ZRN + ADT mostraron una disminución estadísticamente significativa en los síntomas depresivos, en contraste con los que recibieron placebo + ADT.

### **III.5. Outcomes secundarios**

Los estudios de Clayton et al. (70,71), Gunduz-Bruce et al. (72) y, Kato et al. (73), evidenciaron una mejora significativa de ZRN frente al placebo en las puntuaciones HAM-D17 en el día 3. El estudio de Parikh et al. (74), demostró una mejora estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron ZRN + ADT en comparación con los que recibieron placebo + ADT en el día 15, teniendo como puntuación media en HAM-D 17 de 13.7, que corresponde a “levemente deprimido” (78). Asimismo, cerca del 30% de los pacientes del grupo experimental de ZRN + ADT, lograron la remisión ( $\leq 7$  puntos = sin depresión) (78,79) del puntaje basal de HAM-D en el día 15 (74). Gunduz-Bruce et al. (72), evidenció que ZRN demostró una mayor respuesta (disminución  $\geq 50\%$  en valor

basal HAM-D) (78,79) y remisión el día 15 frente al placebo.

Los acontecimientos adversos emergentes del tratamiento (TEAEs) fueron reportados en los cinco estudios, siendo los más prevalentes: somnolencia, mareos, cefalea y náuseas (70–74). Los TEAEs fueron de gravedad leve a moderada y no llevaron a tasas significativas de discontinuación del tratamiento en ninguno de los estudios (70–74). Clayton et al. (70,71), destacaron que los eventos adversos fueron similares entre los grupos de ZRN y placebo. Sin embargo, Kato et al. (73) reporta que la incidencia de TEAEs fue mayor en los grupos de ZRN que en el grupo placebo. Parikh et al. (74), observó una menor incidencia de efectos adversos gastrointestinales (por ejemplo, náuseas y/o diarrea) en el grupo de ZRN + ADT frente a placebo + ADT.

Según el estudio de Clayton et al., no se observó aumento de peso, disfunción sexual, síntomas de abstinencia ni aumento de la ideación o conducta suicida en el grupo experimental de ZRN (70). En el estudio de Gunduz-Bruce et al. (72), solo un paciente reportó como efecto adverso, euforia. La falta de fallecimientos o reacciones adversas severas (SAEs) entre los 1903 pacientes de los estudios incluidos, señaló que ZRN se mantuvo bien tolerada durante su tratamiento (70–74).

Finalmente, ZRN mostró una respuesta significativamente mayor con la escala CFB de MADRS, la escala HAM-A (70–72), las tasas de remisión y la tasa de respuesta (70–74).

### **III.6. Análisis de riesgo de sesgo (RoB 2.0)**

Según la Herramienta de evaluación del riesgo de sesgo de Cochrane para ensayos clínicos aleatorizados (RoB 2) (80,81) (**Figura N°02**), la calidad de los cinco estudios incluidos en esta revisión, varía de bajo a alto riesgo de sesgo (70–74). El estudio de Clayton et al. (70), Gunduz-Bruce et al. (72) y el de Kato et al. (73), demostraron bajo riesgo de sesgo en los 5 dominios evaluados, lo que significa que los estudios tienen un riesgo bajo de sesgo en todos los

dominios para el resultado principal (CFB HAM-D al día 15) (80,81).

El investigación de Clayton et al. (71), mostró algunas preocupaciones en el dominio del proceso de aleatorización y medición del resultado debido a la ausencia de registro de los métodos empleados para el ocultamiento de las asignaciones y la falta de información sobre si los evaluadores de resultados sabían o no la intervención, por lo cual, la evaluación puede verse afectada por el conocimiento de la intervención, respectivamente. En conclusión, el estudio de Clayton et al. (71), plantea algunas preocupaciones en dos dominios, pero no presenta un alto riesgo de sesgo en ningún dominio, lo que significa que tiene un juicio general de riesgo de sesgo intermedio (80,81).

El estudio de Parikh et al. (74), mostró un riesgo de sesgo potencialmente alto en el dominio del proceso de aleatorización, debido a que se realizó por estratificación según el antidepresivo co-iniciado (ISRS e IRSN) desde el primer día hasta el último día del estudio. Asimismo, la administración de los antidepresivos fue etiqueta abierta. En conclusión, el estudio de Parikh et al. (74), plantea un alto riesgo de sesgo en un dominio, lo que significa que tiene un juicio general de riesgo de sesgo alto (80,81).

**Figura N°02:** Riesgo de sesgo según RoB 2.0

<u>Unique ID</u>	<u>D1</u>	<u>D2</u>	<u>D3</u>	<u>D4</u>	<u>D5</u>	<u>Overall</u>	
Clayton et al., 2023	+	+	+	+	+	+	+
Clayton et al, 2023	!	+	+	!	+	!	!
Gunduz-Bruce et al., 2019	+	+	+	+	+	+	-
Kato et al., 2023	+	+	+	+	+	+	
Parikh et al., 2024	-	+	+	+	+	-	
							D1 Randomisation process
							D2 Deviations from the intended interventions
							D3 Missing outcome data
							D4 Measurement of the outcome
							D5 Selection of the reported result

#### IV. DISCUSIÓN

Zuranolone (ZRN), es un modulador alostérico positivo de los receptores GABA<sub>A</sub> (63–65). En base a nuestros resultados, ZRN es eficaz y seguro como monoterapia (o asociado a ADT) para el TDM (70–74), ya que logró el CFB en HAM-D en el día 15, llegando inclusive, a la remisión de la enfermedad como se demostró en el estudio de Parikh et al. (74), lo que se interpreta como una respuesta positiva al tratamiento (78).

Los cinco estudios incluidos en esta revisión sistemática, puntualizan la capacidad antidepresiva de ZRN a partir del tercer día de tratamiento (70–74). Este rápido inicio de acción lo diferencia de los antidepresivos convencionales, que suelen requerir de 8 a 16 semanas para mostrar efectos clínicamente relevantes (79,82).

La falta de adherencia al tratamiento antidepresivo es un problema constante en los pacientes con TDM (23,79). Más del 70% de los pacientes desisten del tratamiento debido a la ausencia de resultados y/o efectos adversos de la ADT de primera línea. Los efectos adversos comunes reportados (78,79) son agitación, ansiedad, astenia, constipación, diarrea, dispepsia, cefalea, hipotensión ortostática, insomnio, somnolencia, anorexia, pérdida o ganancia de peso, náuseas, vómitos, síncope (83), epistaxis (84), disfunción sexual que abarca problemas con el deseo, la excitación, anorgasmia, infertilidad (85), el dolor y la alteración de la satisfacción general (86), síndrome de abstinencia tras el cese de ADT (87) y en menor cantidad, se han asociado a miocardiopatía por estrés o síndrome de Takotsubo (88). El consumo de ADT podría estar aumentar el riesgo de cáncer pulmonar (89). Los eventos adversos reportados de ZRN en los estudios fueron leves, siendo la somnolencia y los mareos los más comunes (70–74). No se registraron reacciones adversas severas en ninguna de las investigaciones (70–74). En el estudio de Clayton et al., no se reportaron alteraciones en la función sexual por parte de ZRN (70). Esto se interpreta como un tratamiento potencialmente seguro para los pacientes con TDM.

Comparado con antidepresivos como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN), ZRN parece ofrecer una ventaja en términos de rapidez y tolerabilidad. En estudios como el de Parikh et al. (74), se observó que la combinación de ZRN con ADT (escitalopram, sertralina, desvenlafaxina, duloxetina y citalopram), lo que proporcionó mejoras más rápidas que los antidepresivos solos, y representa un avance considerable en el tratamiento del TDM moderado - severo.

#### **IV.1. Implicaciones clínicas**

En base a los resultados obtenidos, ZRN es útil en el TDM moderado - grave, que requiere un alivio rápido de los síntomas depresivos (70–74). Esta característica tiene un impacto crucial en la mejora de la funcionalidad diaria y la calidad de vida de los pacientes, disminuyendo el tiempo de discapacidad asociado con el TDM (1).

En el estudio de Parikh et al. (74), se reportó que ZRN puede usarse en combinación con antidepresivos estándar, maximizando sus efectos y permitiendo un inicio de acción más rápido. Esto sugiere que ZRN puede ser una opción efectiva como terapia de inicio en pacientes con depresión severa.

Asimismo, en los estudios de Clayton et al. (70,71), evidenciaron el CFB de HAM-A en el día 15, lo que se interpreta que ZRN a parte de tener un efecto antidepresivo, podría tener además, un efecto ansiolítico.

#### **IV.2. Limitaciones del estudio**

A pesar de que los estudios mencionados poseen un tamaño de muestra apropiado, existen ensayos, como el realizado por Gunduz-Bruce et al. (72), que cuentan con un tamaño de muestra reducido y están restringidos a un único país, lo que podría influir en la extrapolación de los hallazgos a poblaciones más amplias. Además, cuatro estudios se llevaron a cabo en EE.UU. (70–72,74), solo un único estudio se realizó en Japón (73), lo que podría afectar la diversidad de la respuesta clínica.

La duración de los estudios evaluados varió entre 14 y 42 días (70–74), lo cual, podría ser insuficiente para valorar los efectos futuros del tratamiento con ZRN. Es imprescindible realizar más investigaciones con un seguimiento más extenso para establecer si la mejoría en los síntomas persiste a largo plazo y si aparecen sucesos adversos posteriores y/o tardíos.

Los estudios incluidos no abarcaron la eficacia de ZRN en población adulta mayor, lo que podría limitar la extrapolación de los resultados en este grupo. Hasta la fecha, solo se cuenta con un único estudio, el de Sonoyama et al. (90), el cual concluye que ZRN de 30 mg fue bien tolerado en adultos mayores japoneses con TDM.

### **IV.3. Investigaciones futuras**

Es imprescindible realizar ensayos clínicos de seguimiento prolongado para valorar la persistencia de los efectos antidepresivos de ZRN y su perfil de seguridad a largo plazo. Esto es particularmente importante para confirmar su uso en el tratamiento crónico de TDM y su posible impacto en la prevención de recaídas. Asimismo, futuros estudios deben enfocarse en evaluar la eficacia, seguridad y tolerabilidad de ZRN en subgrupos específicos de pacientes, como aquellos con depresión refractaria al ADT (ZRN vs Esketamina) (91) o coexistencia de otras afecciones psiquiátricas. Además, se debe explorar el impacto del género, la raza y edad en la respuesta al tratamiento. Finalmente, dado que la combinación de ZRN con ADT mostró resultados prometedores en el estudio de Parikh et al. (74), se justifica la exploración adicional de su uso como parte de terapias combinadas, tanto en el contexto agudo como en el mantenimiento a largo plazo.

## V. CONCLUSIONES

1. Zuranolona es útil en pacientes con trastorno depresivo mayor, ya que demostró el cambio del puntaje inicial obtenido en la Escala de Depresión de Hamilton de 17 ítems; en el día 15.
2. Zuranolona es segura en pacientes con trastorno depresivo mayor, debido a que, en los cinco estudios incluidos, se reportaron acontecimientos adversos emergentes del tratamiento de gravedad leve y que no llevaron a tasas significativas de discontinuación del tratamiento y/o fallecimiento de algunos de los participantes.
3. Para esta revisión sistemática se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorizados. Cuatro artículos se realizaron en Estados Unidos y uno en Japón. Los estudios de Clayton et al. y Parikh et al. son de fase III. El estudio de Gunduz-Bruce et al. y Kato et al., por su parte, corresponden a ensayos de fase II.
4. De los cinco estudios incluidos, el estudio de Clayton et al., Gunduz Bruce et al. y el de Kato et al., presentaron un riesgo de sesgo bajo. La investigación de Clayton et al., presentó un riesgo de sesgo con algunas preocupaciones. Finalmente, el estudio de Parikh et al., tiene un riesgo de sesgo alto.



## VI. REFERENCIAS

1. Cui L, Li S, Wang S, Wu X, Liu Y, Yu W, et al. Major depressive disorder: hypothesis, mechanism, prevention and treatment. *Signal Transduction and Targeted Therapy*. 2024;9:30.
2. Rhee TG, Shim SR, Manning KJ, Tennen HA, Kaster TS, d'Andrea G, et al. Neuropsychological Assessments of Cognitive Impairment in Major Depressive Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis with Meta-Regression. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2024;93(1):8.
3. Shakt G, Tsao NL, Levin MG, Walker V, Kember RL, Klarin D, et al. Major Depressive Disorder Impacts Peripheral Artery Disease Risk Through Intermediary Risk Factors. *Journal of the American Heart Association: Cardiovascular and Cerebrovascular Disease*. 2024;13(4):e030233.
4. Delva NC, Stanwood GD. Dysregulation of brain dopamine systems in major depressive disorder. *Experimental Biology and Medicine*. 2021;246(9):1084.
5. Alva G. Importance of achieving rapid treatment response in major depressive disorder. *CNS Spectrums*. 2023;28(5):521-5.
6. Su Y, Ye C, Xin Q, Si T. Major depressive disorder with suicidal ideation or behavior in Chinese population: A scoping review of current evidence on disease assessment, burden, treatment and risk factors. *Journal of Affective Disorders*. 2023;340:732-42.
7. Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, Foxworth P, Fulwider T, Suthoff ED, et al. Impact of Major Depressive Disorder on Comorbidities: A Systematic Literature Review. *J Clin Psychiatry*. 2022;83(6):43390.
8. Iliou K, Balaris D, Dokali AM, Fotopoulos V, Kouletsos A, Katsiana A. Exploring the Effects of Major Depressive Disorder on Daily Occupations and the Impact of Psychotherapy: A Literature Review. *Cureus*. 2024;16(3):e55831.
9. Zhdanava M, Pilon D, Ghelerter I, Chow W, Joshi K, Lefebvre P, et al. The Prevalence and National Burden of Treatment-Resistant Depression and Major Depressive Disorder in the United States. *J Clin Psychiatry*. 2021;82(2):29169.
10. Depresión mayor - Instituto Nacional de Salud Mental (NIMH) [Internet]. [citado 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/statistics/major-depression>
11. Rush AJ, South C, Jain S, Agha R, Zhang M, Shrestha S, et al. Clinically Significant Changes in the 17- and 6-Item Hamilton Rating Scales for Depression: A STAR\*D Report. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2021;17:2333.
12. Informe nacional anual de NSDUH 2022 | Datos de CBHSQ [Internet]. [citado 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.samhsa.gov/data/report/2022-nsduh-annual-national-report>
13. Martinez DTJ. Managing major depressive disorder in adolescents in primary

- care. JAAPA. 2024;37(5):15.
14. La depresión es uno de los trastornos de salud mental más frecuentes en el país [Internet]. [citado 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <https://www.gob.pe/institucion/minsa/noticias/892900-la-depresion-es-uno-de-los-trastornos-de-salud-mental-mas-frecuentes-en-el-pais>
  15. Torres Mantilla JC, Torres Mantilla JD, Torres Mantilla JC, Torres Mantilla JD. Factores asociados al trastorno depresivo en adultos mayores peruanos. Horizonte Médico (Lima) [Internet]. 2023 [citado 28 de octubre de 2024];23(3). Disponible en: [http://rg.peorg.peorg.pe/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1727-558X2023000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://rg.peorg.peorg.pe/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1727-558X2023000300006&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
  16. Dobbins IC de S, Bastos M, Ratis RC, Silva WCFN da, Bonini JS. Effects of neurofeedback on major depressive disorder: a systematic review. Einstein. 2023;21:eRW0253.
  17. Li Z, Ruan M, Chen J, Fang Y. Major Depressive Disorder: Advances in Neuroscience Research and Translational Applications. Neuroscience Bulletin. 2021;37(6):863.
  18. Althaus AL, Ackley MA, Belfort GM, Gee SM, Dai J, Nguyen DP, et al. Preclinical characterization of zuranolone (SAGE-217), a selective neuroactive steroid GABAA receptor positive allosteric modulator. Neuropharmacology. 2020;181:108333.
  19. Walkery A, Leader LD, Cooke E, Vandenberg A. Review of Allopregnanolone Agonist Therapy for the Treatment of Depressive Disorders. Drug Design, Development and Therapy. 2021;15:3017.
  20. Osaka H, Kanazawa T. Emerging trends in antipsychotic and antidepressant drug development: Targeting nonmonoamine receptors and innovative mechanisms. PCN Reports: Psychiatry and Clinical Neurosciences. 2023;2(4):e157.
  21. Steffens DC. Treatment-Resistant Depression in Older Adults. The New England journal of medicine. 2024;390(7):630.
  22. O'Neill S, Minehan M, Knight-Agarwal CR, Pyne DB. Alterations in gut microbiota caused by major depressive disorder or a low FODMAP diet and where they overlap. Frontiers in Nutrition. 2024;10:1303405.
  23. Filatova EV, Shadrina MI, Slominsky PA. Major Depression: One Brain, One Disease, One Set of Intertwined Processes. Cells. 2021;10(6):1283.
  24. Pastis I, Santos MG, Paruchuri A. Exploring the role of inflammation in major depressive disorder: beyond the monoamine hypothesis. Frontiers in Behavioral Neuroscience. 2024;17:1282242.
  25. Fries GR, Saldana VA, Finnstein J, Rein T. Molecular pathways of major depressive disorder converge on the synapse. Molecular Psychiatry. 2022;28(1):284.
  26. Gammoh O, Aljabali AAA, Tambuwala MM. Plasma amino acids in major depressive disorder: between pathology to pharmacology. EXCLI Journal.

2024;23:62.

27. Zajkowska Z, Gullett N, Walsh A, Zonca V, Pedersen GA, Souza L, et al. Cortisol and development of depression in adolescence and young adulthood – a systematic review and meta-analysis. *Psychoneuroendocrinology*. 2022;136:105625.
28. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. *Cells*. 2023;12(23):2726.
29. Kouba BR, Borba L de A, Souza PB de, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Role of Inflammatory Mechanisms in Major Depressive Disorder: From Etiology to Potential Pharmacological Targets. *Cells*. 2024;13(5):423.
30. Wu A, Zhang J. Neuroinflammation, memory, and depression: new approaches to hippocampal neurogenesis. *Journal of Neuroinflammation*. 2023;20:283.
31. Souza PB de, Borba L de A, Jesus LC de, Valverde AP, Gil-Mohapel J, Rodrigues ALS. Major Depressive Disorder and Gut Microbiota: Role of Physical Exercise. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(23):16870.
32. Carvalho Silva R, Pisanu C, Maffioletti E, Menesello V, Bortolomasi M, Gennarelli M, et al. Biological markers of sex-based differences in major depressive disorder and in antidepressant response. *European Neuropsychopharmacology*. 2023;76:89-107.
33. Kunugi H. Gut Microbiota and Pathophysiology of Depressive Disorder. *Annals of Nutrition and Metabolism*. 2021;77(Suppl. 2):11-20.
34. Vecera CM, Courtes AC, Jones G, Soares JC, Machado-Vieira R. Pharmacotherapies Targeting GABA-Glutamate Neurotransmission for Treatment-Resistant Depression. *Pharmaceuticals*. 2023;16(11):1572.
35. Tsuboi D, Nagai T, Yoshimoto J, Kaibuchi K. Neuromodulator regulation and emotions: insights from the crosstalk of cell signaling. *Frontiers in Molecular Neuroscience*. 2024;17:1376762.
36. McIntyre RS, Jain R. Glutamatergic Modulators for Major Depression from Theory to Clinical Use. *CNS Drugs*. 2024;38(11):869.
37. Nicosia N, Giovenzana M, Misztak P, Mingardi J, Musazzi L. Glutamate-Mediated Excitotoxicity in the Pathogenesis and Treatment of Neurodevelopmental and Adult Mental Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(12):6521.
38. Gruenbaum BF, Schonwald A, Boyko M, Zlotnik A. The Role of Glutamate and Blood–Brain Barrier Disruption as a Mechanistic Link between Epilepsy and Depression. *Cells*. 2024;13(14):1228.
39. Mhanna A, Martini N, Hmaydoosh G, Hamwi G, Jarjanazi M, Zaifah G, et al. The correlation between gut microbiota and both neurotransmitters and mental disorders: A narrative review. *Medicine*. 2023;103(5):e37114.

40. Liwinski T, Lang UE, Brühl AB, Schneider E. Exploring the Therapeutic Potential of Gamma-Aminobutyric Acid in Stress and Depressive Disorders through the Gut–Brain Axis. *Biomedicines*. 2023;11(12):3128.
41. Gonda X, Tarazi FI, Dome P. La aparición de fármacos antidepresivos dirigidos a los receptores GABA A: una revisión concisa. *Biochemical Pharmacology*. 2024;228:116481.
42. Ali DN, Ali HM, Lopez MR, Kang S, Choi DS. Astrocytic GABAergic Regulation in Alcohol Use and Major Depressive Disorders. *Cells*. 2024;13(4):318.
43. Bullock A, Gunduz-Bruce H, Zammit GK, Qin M, Li H, Sankoh AJ, et al. A phase 1 double-blind, placebo-controlled study of zuranolone (SAGE-217) in a phase advance model of insomnia in healthy adults. *Human Psychopharmacology*. 2021;37(1):e2806.
44. Druiven SJM, Hovenkamp-Hermelink JHM, Kamphuis J, Haarman BCM, Meesters Y, Riese H, et al. Circadian markers as a predictor of response in the treatment of depression—A systematic review. *Psychiatry Research*. 2024;338:115976.
45. Chung J, Kim YC, Jeong JH. Bipolar Disorder, Circadian Rhythm and Clock Genes. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*. 2023;22(2):211.
46. Guerrero CS, Boccaccio FM, Varrasi S, Platania GA, Coco M, Pirrone C, et al. A narrative review on insomnia and hypersomnolence within Major Depressive Disorder and bipolar disorder: A proposal for a novel psychometric protocol. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2024;158:105575.
47. Zimmermann-Rösner A, Prehn-Kristensen A. The Microbiome in Child and Adolescent Psychiatry. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 2024;52(4):213-26.
48. Jach ME, Serefko A, Szopa A, Sajnaga E, Golczyk H, Santos LS, et al. The Role of Probiotics and Their Metabolites in the Treatment of Depression. *Molecules*. 2023;28(7):3213.
49. Liu L, Wang H, Chen X, Zhang Y, Zhang H, Xie P. Gut microbiota and its metabolites in depression: from pathogenesis to treatment. *eBioMedicine*. 2023;90:104527.
50. Ortega MA, Alvarez-Mon MA, García-Montero C, Fraile-Martinez O, Guijarro LG, Lahera G, et al. Gut Microbiota Metabolites in Major Depressive Disorder—Deep Insights into Their Pathophysiological Role and Potential Translational Applications. *Metabolites*. 2022;12(1):50.
51. Khaledi M, Sameni F, Gholipour A, Shahrjerdi S, Golmohammadi R, Ghaleh HEG, et al. Potential role of gut microbiota in major depressive disorder: A review. *Heliyon*. 2024;10(12):e33157.
52. Generoso JS, Giridharan VV, Lee J, Macedo D, Barichello T. The role of the microbiota-gut-brain axis in neuropsychiatric disorders. *Brazilian Journal of*

- Psychiatry. 2020;43(3):293.
53. McGuinness AJ, Davis JA, Dawson SL, Loughman A, Collier F, O'Hely M, et al. A systematic review of gut microbiota composition in observational studies of major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia. *Molecular Psychiatry*. 2022;27(4):1920.
  54. Toader C, Dobrin N, Costea D, Glavan LA, Covache-Busuioc RA, Dumitrascu DI, et al. Mind, Mood and Microbiota—Gut–Brain Axis in Psychiatric Disorders. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024;25(6):3340.
  55. Dabboussi N, Debs E, Bouji M, Rafei R, Fares N. Balancing the mind: Toward a complete picture of the interplay between gut microbiota, inflammation and major depressive disorder. *Brain Research Bulletin*. 2024;216:111056.
  56. Dubois T, Zdanowicz N, Jacques D, Lepiece B, Jassogne C. Microbiota Diversity and Inflammation as a New Target to Improve Mood: Probiotic Use in Depressive Disorder. *Psychiatr Danub*. 2023;35(Suppl 2):72-6.
  57. Zang Y, Lai X, Li C, Ding D, Wang Y, Zhu Y. The Role of Gut Microbiota in Various Neurological and Psychiatric Disorders—An Evidence Mapping Based on Quantified Evidence. *Mediators of Inflammation*. 8 de febrero de 2023;2023:5127157.
  58. Bayes J, Schloss J, Sibbritt D. The use of diet for preventing and treating depression in young men: current evidence and existing challenges. *The British Journal of Nutrition*. 2023;131(2):214.
  59. Bhatti NA, Jobilal A, Asif K, Villegas MJ, Pandey P, Tahir AN, et al. Exploring Novel Therapeutic Approaches for Depressive Disorders: The Role of Allopregnanolone Agonists. *Cureus*. 2023;15(8):e44038.
  60. Hoffmann E, Nomikos GG, Kaul I, Raines S, Wald J, Bullock A, et al. SAGE-217, A Novel GABAA Receptor Positive Allosteric Modulator: Clinical Pharmacology and Tolerability in Randomized Phase I Dose-Finding Studies. *Clinical Pharmacokinetics*. 2020;59(1):111.
  61. Peitl V, Vlahović D. Zuranolone. *Archives of Psychiatry Research: An International Journal of Psychiatry and Related Sciences*. 2023;59(2):339-40.
  62. Nashwan AJ, Rehan ST, Imran L, Abbas SG, Khan SF. Exploring the clinical potentials of zuranolone in managing postpartum depression: A new therapeutic horizon. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2024;132:110983.
  63. Patterson R, Balan I, Morrow AL, Meltzer-Brody S. Novel neurosteroid therapeutics for post-partum depression: perspectives on clinical trials, program development, active research, and future directions. *Neuropsychopharmacology*. 2023;49(1):67.
  64. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, Doherty J, Jonas J, Li S, et al. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized

- Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(9):1.
65. Marecki R, Kałuska J, Kolanek A, Hakało D, Waszkiewicz N. Zuranolone – synthetic neurosteroid in treatment of mental disorders: narrative review. *Frontiers in Psychiatry*. 2023;14:1298359.
  66. Clayton AH, Suthoff E, Jain R, Kosinski M, Fridman M, Deligiannidis KM, et al. The magnitude and sustainability of treatment benefit of zuranolone on function and well-being as assessed by the SF-36 in adult patients with MDD and PPD: An integrated analysis of 4 randomized clinical trials. *Journal of Affective Disorders*. 2024;351:904-14.
  67. Singhal M, Modi N, Bansal L, Abraham J, Mehta I, Ravi A. The Emerging Role of Neurosteroids: Novel Drugs Brexanalone, Sepranolone, Zuranolone, and Ganaxolone in Mood and Neurological Disorders. *Cureus*. 2024;16(7):e65866.
  68. Cutler AJ, Mattingly GW, Maletic V. Understanding the mechanism of action and clinical effects of neuroactive steroids and GABAergic compounds in major depressive disorder. *Translational Psychiatry*. 2023;13:228.
  69. Fayoud AM, Orebi HA, Elshnoudy IA, Elsebaie MAT, Elewidi MMM, Sabra HK. The efficacy and safety of Zuranolone for treatment of depression: A systematic review and meta-analysis. *Psychopharmacology*. 2024;241(7):1299.
  70. Clayton AH, Lasser R, Parikh SV, Iosifescu DV, Jung J, Kotecha M, et al. Zuranolone for the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *AJP*. 2023;180(9):676-84.
  71. Clayton AH, Lasser R, Nandy I, Sankoh AJ, Jonas J, Kanes SJ. Zuranolone in Major Depressive Disorder: Results From MOUNTAIN-A Phase 3, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(2):22m14445.
  72. Gunduz-Bruce H, Silber C, Kaul I, Rothschild AJ, Riesenber R, Sankoh AJ, et al. Trial of SAGE-217 in Patients with Major Depressive Disorder. *New England Journal of Medicine*. 2019;381(10):903-11.
  73. Kato M, Nakagome K, Baba T, Sonoyama T, Okutsu D, Yamanaka H, et al. Efficacy and safety of zuranolone in Japanese adults with major depressive disorder: A double-blind, randomized, placebo-controlled, phase 2 clinical trial. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*. 2023;77(9):497-509.
  74. Parikh SV, Aaronson ST, Mathew SJ, Alva G, DeBattista C, Kanes S, et al. Efficacy and safety of zuranolone co-initiated with an antidepressant in adults with major depressive disorder: results from the phase 3 CORAL study. *Neuropsychopharmacology*. 2023;49(2):467.
  75. Carrozzino D, Patierno C, Fava GA, Guidi J. The Hamilton Rating Scales for Depression: A Critical Review of Clinimetric Properties of Different Versions. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 2020;89(3):133-50.
  76. Demyttenaere K, Jaspers L. Trends in (not) using scales in major depression: A

- categorization and clinical orientation. *European Psychiatry*. 2020;63(1):e91.
77. Bains N, Abdijadid S. Major Depressive Disorder. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 10 de octubre de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559078/>
  78. Stern TA, Fava M, Wilens TE, Rosenbaum JF. Massachusetts General Hospital. *Tratado de Psiquiatría Clínica*. Elsevier Health Sciences; 2017. 1220 p.
  79. Qaseem A, Owens DK, Etxeandia-Ikobaltzeta I, Tufte J, Cross JT, Wilt TJ, et al. Nonpharmacologic and Pharmacologic Treatments of Adults in the Acute Phase of Major Depressive Disorder: A Living Clinical Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2023;176(2):239-52.
  80. RoB 2: una herramienta Cochrane revisada para medir el riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados | Cochrane Bias [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>
  81. Risk of bias tools [Internet]. [citado 6 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.riskofbias.info/>
  82. McIntyre RS, Florea I, Pedersen MM, Christensen MC. Head-To-Head Comparison of Vortioxetine Versus Desvenlafaxine in Patients With Major Depressive Disorder With Partial Response to SSRI Therapy: Results of the VIVRE Study. *J Clin Psychiatry*. 2023;84(4):23m14780.
  83. George MM, Deamer RL, Do D. Adverse drug events associated with nortriptyline compared with paroxetine and alternative medications in an older adult population: a retrospective cohort study in Southern California. *BMJ Open*. 28 de diciembre de 2023;13(12):e076028.
  84. AlJhani SA. Escitalopram-induced epistaxis: A case report. *Journal of Taibah University Medical Sciences*. 2021;16(6):938.
  85. Ruiz-Santiago C, Rodríguez-Pinacho CV, Pérez-Sánchez G, Acosta-Cruz E. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors on endocrine system (Review). *Biomedical Reports*. 2024;21(3):128.
  86. Lorenz T, Rullo J, Faubion S. Antidepressant-Induced Female Sexual Dysfunction. *Mayo Clinic proceedings*. 2016;91(9):1280.
  87. Strawn JR, Mills JA, Poweleit EA, Ramsey LB, Croarkin PE. Adverse Effects of Antidepressant Medications and their Management in Children and Adolescents. *Pharmacotherapy*. 27 de enero de 2023;43(7):675.
  88. Tan B, Chen L, Yan S, Pan H, Zhang J, Wei H. Risk of stress cardiomyopathy associated with selective serotonin reuptake inhibitors and serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors: a real-world pharmacovigilance analysis. *Scientific Reports*. 2 de julio de 2024;14:15167.
  89. Lee E, Park Y, Li D, Rodriguez-Fuguet A, Wang X, Zhang WC. Antidepressant Use and Lung Cancer Risk and Survival: A Meta-analysis of Observational Studies.

Cancer Research Communications. 12 de junio de 2023;3(6):1013.

90. Sonoyama T, Shimizu R, Kubota R, Matsuo Y, Okutsu D, Yamanaka H, et al. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of single and multiple doses of zuranolone in Japanese and White healthy subjects: A phase 1 clinical trial. *Neuropsychopharmacology Reports*. 2023;43(3):346.
91. Reif A, Bitter I, Buyze J, Cebulla K, Frey R, Fu DJ, et al. Esketamine Nasal Spray versus Quetiapine for Treatment-Resistant Depression. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(14):1298-309.



## ANEXOS

### ANEXO N° 01: Estrategia de búsqueda

STEP 1	IDEA	Zuranolona and depressive disorder	
STEP 2	STRUCTURE	P	Adults patients with depressive disorder
		I	Zuranolona
		C	Placebo or standar care
		O	Change from baseline in 17-item Hamilton Rating Scale for Depression at day 15 (CFB HAMD-17), treatment-emergent adverse events (TEAEs), serious adverse events (SAE)
STEP 3	RESEARCH QUESTION	What is the efficacy of Zuranolona in patients with depressive disorder?	
STEP 4	EXPLORATORY SEARCH	("Zuranolone"[MeSH] OR "Zuranolone"[TIAB] OR "SAGE 217"[TIAB]) AND ("Depressive Disorder"[MeSH] OR "Depressive Disorder"[TIAB]) OR ("Depressive Disorder, Major"[MeSH] OR "Major Depressive Disorder"[TIAB])	
STEP 5	VARIABLES	PICO VARIABLE	KEYWORD
		Adults patients with depressive disorder	Depressive disorder
		Zuranolona	Zuranolone OR SAGE-217
STEP 6	BASIC SEARCH STRATEGY	KEYWORD	TESAURUS (MESH) AND FREE-CONCEPT WORD
		Depressive disorder	"Depressive Disorders" OR "Disorder, Depressive" OR "Disorders, Depressive" OR "Neurosis, Depressive" OR "Depressive Neuroses" OR "Depressive Neurosis" OR "Neuroses, Depressive" OR "Depression, Endogenous" OR "Depressions, Endogenous" OR "Endogenous Depression" OR "Endogenous Depressions OR "Melancholia" OR "Melancholias" OR "Unipolar Depression" OR "Depression, Unipolar" OR "Depressions,

			Unipolar" OR "Unipolar Depressions" OR "Depressive Syndrome" OR "Depressive Syndromes" OR "Syndrome, Depressive" OR "Syndromes, Depressive" OR "Depression, Neurotic" OR "Depressions, Neurotic" OR "Neurotic Depression" OR "Neurotic Depressions"
		Zuranolona	Zuranolone
		Depressive Disorder, Major	"Depressive Disorders, Major" OR "Major Depressive Disorders" OR "Major Depressive Disorder" OR "Depression, Involutional" OR "Involutional Depression" OR "Melancholia, Involutional" OR "Involutional Melancholia" OR "Psychosis, Involutional" OR "Involutional Psychoses" OR "Involutional Psychosis" OR "Psychoses, Involutional" OR "Paraphrenia, Involutional" OR "Involutional Paraphrenia" OR "Involutional Paraphrenias" OR "Paraphrenias, Involutional"

