

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Químicas

Carrera de Bioquímica y Farmacia

**Estudio comparativo de eficacia y seguridad de vilazodona frente a otros
antidepresivos: una revisión de la literatura**

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Bioquímico
Farmacéutico

Autores:

Fernanda Estefania Montesdeoca Vintimilla

Bryam Israel Nivicela Ramón

Director:

Eugenia Peñaherrera Wilches

ORCID:  0000-0002-9042-5058

Cuenca, Ecuador

2024-09-25

Resumen

Uno de los trastornos a nivel de psiquiatría con mayor prevalencia es la depresión y la tasa de personas diagnosticadas va en ascenso. Se asocia a tristeza, falta de motivación, desinterés por actividades cotidianas, entre otras, conduciendo a muchas limitaciones a nivel social, laboral y demás, siendo así un problema importante de salud pública. A pesar que existen varias líneas de tratamiento, una tercera parte de los pacientes son no respondedores a la terapia instaurada, por esta razón, se están investigando nuevas alternativas que contribuyan a un mejor abordaje de esta patología. Vilazodona se visualiza como una alternativa al tratamiento convencional para trastorno depresión mayor, este antidepresivo de nueva generación tiene un mecanismo de acción dual que combina la inhibición de la recaptación de serotonina con acción agonista parcial de los receptores 5-HT_{1A}, generando interés por su alta eficacia y buena tolerancia. Esta actualización bibliográfica recopila datos e información relevantes de seguridad y eficacia de un potencial esquema de tratamiento con Vilazodona frente a placebo y otros antidepresivos (citalopram, escitalopram, sertralina), recabando información de 12 estudios seleccionados de las bases de datos Pubmed, Scopus y Cochrane Library, contribuyendo a establecer como punto de partida a futuros trabajos de investigación sobre al mencionado tema.

Palabras clave: depresión, vilazodona, eficacia, seguridad, farmacología



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

One of the most prevalent disorders in psychiatry is depression and the rate of people diagnosed is on the rise. It is associated with sadness, lack of motivation, disinterest in daily activities, among others, leading to many limitations at the social, work and other levels, thus being a major public health problem. Although there are several lines of treatment, a third of patients are non-responders to the established therapy, for this reason, new alternatives are being investigated that contribute to a better approach to this pathology. Vilazodone is seen as an alternative to conventional treatment for major depressive disorder, this new generation antidepressant has a dual mechanism of action that combines inhibition of serotonin reuptake with partial agonist action of 5-HT_{1A} receptors, generating interest for its high efficacy and good tolerance. This bibliographic update compiles relevant data and information on the safety and efficacy of a potential treatment scheme with Vilazodone versus placebo and other antidepressants (citalopram, escitalopram, sertraline), collecting information from 12 studies selected from the Pubmed, Scopus and Cochrane Library databases, helping to establish as a starting point future research work on the aforementioned topic.

Keywords: depression, vilazodone, efficacy, safety, pharmacology



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Resumen.....	2
Abstract.....	3
Dedicatoria.....	8
Agradecimientos.....	8
Capítulo I.....	9
Introducción.....	9
Capítulo II.....	11
Marco teórico.....	11
1 Depresión.....	11
1.1 Clasificación de la depresión).....	11
1.1.1Trastorno depresivo mayor (TDM).....	11
1.2 Etiología.....	12
1.3 Epidemiología.....	13
1.4 Diagnóstico.....	14
1.5 Escalas de valoración de TDM.....	15
1.6 Tratamiento.....	16
1.6.1 Tratamiento farmacológico.....	16
1.6.2 Clasificación de los antidepresivos.....	17
1.7 Elección del tratamiento farmacológico.....	20
1.8 Vilazodona.....	20
Capítulo III.....	22
Metodología.....	22
2 Tipo de investigación.....	22
2.1 Pregunta de investigación.....	22
2.2 Búsqueda de la información.....	22
2.2.1 Fuentes de información.....	22
2.2.2 Ecuaciones de búsqueda.....	22

2.2.3 Recolección y registro de datos.....	22
2.2.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	23
2.2.4.1 Criterios de inclusión.....	23
2.2.4.2 Criterios de exclusión.....	23
2.3 Selección de los estudios.....	23
2.4 Recopilación de datos.....	25
Capítulo IV.....	26
3 Resultados y discusión.....	26
3.1 Eficacia de vilazodona.....	29
3.2 Seguridad.....	35
3.3 Limitaciones.....	38
4 Conclusiones y recomendaciones.....	40
4.1 Conclusiones.....	40
4.2 Recomendaciones.....	40
Referencias bibliográficas.....	41
Anexos.....	46
Anexo A.....	46

Índice de figuras

Fig. 1 Clasificación de los trastornos de ánimo según la DSM IV	11
Fig. 2 Flujograma: Algoritmo de selección de artículos a incluidos dentro del estudio.....	24
Fig. 3 Reporte de reacciones adversas de vilazodona, datos agrupados de nueve estudios de menor a mayor frecuencia.....	36

Índice de tablas

Tabla 1. Criterio A para diagnóstico de depresión mayor.....	14
Tabla 2. Clasificación y ejemplos de antidepresivos para TDM.....	19
Tabla 3. Resultados de la búsqueda en las diferentes bases de datos empleadas.....	22
Tabla 4. Características generales y demográficas de los estudios seleccionados	27
Tabla 5. Evaluación de eficacia de vilazodona frente a placebo y/o antidepresivos...	29
Tabla 6. Reacciones adversas reportadas dentro de los estudios incluidos.....	35
Tabla 7. Resultados comparativos de escala ASEX en diferentes estudios.....	38

Dedicatoria

Especialmente a mi querido papá, Luis, cuyos valores y amor incondicional han sido faro y base en este viaje académico. A mi mamá y hermanas por su apoyo incondicional siempre.

A mis apreciadas amistades que he ido forjando a lo largo de este camino, pilares en los momentos desafiantes y compañeros de celebraciones en los triunfos.

Con respeto y gratitud profunda, dedico esta tesis a mi familia. Este logro es nuestro, reflejo de la unión y respaldo pese a los obstáculos, contrariedades y diferencias que hemos tenido, finalmente se ha logrado completar esta etapa académica.

Fernanda

A Esperanza y Oswaldo, mis papás, a Abigail, mi hermana, que, sin su apoyo y amor incondicional, no habría sido posible llegar a este punto de mi vida.

A los amigos que me regaló la universidad, que con su cariño y ocurrencias hicieron más amenos estos años de estudio.

Y a cada una de las personas que contribuyeron a este logro en mayor o medida y aunque estén o tal vez ya no en mi vida, siempre les estaré agradecido.

Bryam

Agradecimiento

Un especial agradecimiento a la Dra. Eugenia Peñaherrera, que ha sido el pilar principal para dar forma a este proyecto, por su guía, paciencia y apertura, por sus enseñanzas hasta el final de este capítulo académico.

Capítulo I

Introducción

La depresión es uno de los trastornos crónicos más frecuentes en la actualidad, se caracteriza por que puede afectar la salud emocional, física y psíquica, mostrándose manifiesta con signos como mal humor, falta de energía, tristeza, insomnio entre otras características que interfieren en el desenvolvimiento psicosocial del paciente (Cui, 2015).

De acuerdo al Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos Mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (DMS-IV) clasifica a los trastornos relacionados con el estado de ánimo en depresivos y bipolares, y estos a su vez en otras subclasificaciones de acuerdo a la gravedad, incidencia y duración de los síntomas presentados (Alarcón et al., 2010). Si se habla del trastorno depresivo mayor (TDM), este viene acompañado de un estado en el cual el paciente se encuentra deprimido y en la mayoría de los casos existe la pérdida de interés o placer en las actividades diarias. Suele venir acompañado con hipersomnio, insomnio, agitación, dificultad para concentrarse, retraso psicomotor, fatiga, sentimientos de inutilidad e incluso pensamientos de muerte o ideación suicida, durante un periodo consecutivo de dos semanas a más (APA, 2017; Arnaud et al., 2022).

Al ser uno de los trastornos psiquiátricos más frecuentes y prevalentes a nivel mundial, se estima que es más frecuente en mujeres que en hombres (Rhee et al., 2022; Pérez et al., 2017). Los pacientes con TDM las cifras mundiales oscilan entre el 8% al 12% de la población cada año, posicionándose como el trastorno mental más común en la actualidad, de modo que, estadísticamente hablando, llega a ser el principal factor que contribuye al número de muertes por suicidio, con una incidencia de hasta 800.000 intentos de suicidio por año en todo el mundo (OMS, 2017).

Entre las alternativas para el tratamiento de la depresión se incluyen medidas farmacológicas y no farmacológicas, tales como la psicoterapia, terapia cognitivo conductual, ejercicio entre otras opciones complementarias que tienen por objetivo la mejora del pronóstico de vida del paciente. Dentro de la terapia farmacológica existen varias líneas de tratamiento, entre los que destacan los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) siendo este grupo farmacológico tratamiento de primera elección. Sin embargo, en función de la evaluación individualizada, las necesidades y la respuesta al tratamiento inicial que tiene cada paciente, existen otras líneas farmacológicas tales como: inhibidores de recaptación de serotonina, inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, agonistas de melatonina, antagonistas alfa-2, inhibidores de recaptación de serotonina y antagonistas

serotoninérgicos, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos y antidepresivos multimodales (CANMAT, 2016; Pérez-Esparza, 2017).

A pesar de la gran cantidad de fármacos disponibles a emplear para el tratamiento de la depresión, se estima que aproximadamente más del 50% de los pacientes con terapia farmacológica inicial no responden al tratamiento y alrededor del 30% desencadena una depresión refractaria, dando como resultado un grupo de pacientes no respondedores, e inclusive en algunos casos hay agravamiento del cuadro depresivo, llegando así a ser muy limitados los efectos tanto en monoterapia de primera línea como en terapia múltiple. A pesar de ya haber tenido dos esquemas de tratamiento con antidepresivos aún se observa que la respuesta no es la esperada ya que no se observa mejoría, por lo tanto, se busca nuevas opciones de farmacoterapia que disminuya el número de pacientes refractarios al tratamiento y amplíe nuevas alternativas para que se logren las metas de tratamiento para los distintos trastornos depresivos (Ménard et al., 2016; Quintero et al., 2022).

La vilazodona es uno de los fármacos antidepresivos más recientes aprobados por la *Food Drugs Administration* (FDA). A partir del año 2011, se la emplea para el tratamiento del TDM en adultos, siendo el principal mecanismo de acción inhibir de manera selectiva la recaptación de serotonina y ser agonista parcial del receptor de serotonina 5HT_{1A}, de este modo, tiene un mecanismo de acción dual, siendo ventajoso sobre otros medicamentos empleados para el TDM (Chauhan, Parry & Bobo, 2022).

En base a la información detallada en lo que respecta a la depresión y las nuevas posibles líneas farmacológicas, se puede decir que no existe información ampliada condensada sobre la seguridad y eficacia de vilazodona justificando la realización del presente trabajo de revisión con rigor científico, tomando como punto de partida una búsqueda bibliográfica con estudios de los últimos 10 años.

Capítulo II

Marco teórico

1. Depresión

La depresión es una enfermedad médica crónica generalizada que puede afectar los pensamientos, el estado de ánimo y la salud física. Se caracteriza por mal humor, falta de energía, tristeza, insomnio e incapacidad para disfrutar de la vida (Cui, 2015).

1.1 Clasificación de la depresión

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales de la Asociación Estadounidense de Psiquiatría (DSM-IV) clasifica al TDM dentro de los trastornos del estado de ánimo en depresivos y bipolares *Fig. 1* (Alarcón et al., 2010).

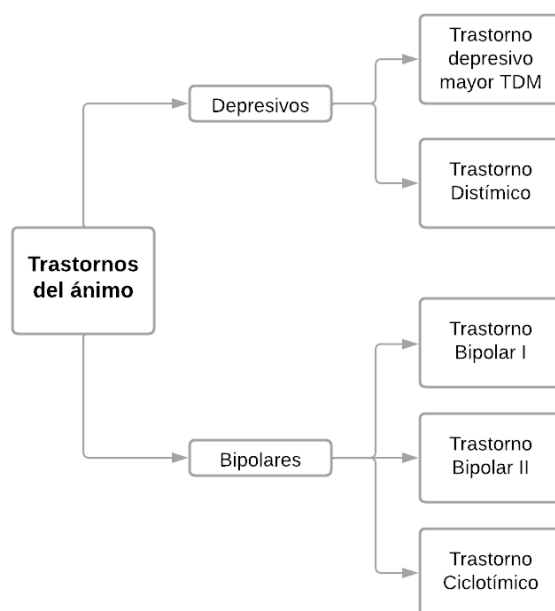


Fig. 1 Clasificación de los trastornos de ánimo según la DSM IV (Alarcón et al., 2010).

1.1.1 Trastorno depresivo mayor (TDM).

El TDM se define como un estado de ánimo deprimido y/o pérdida de interés o placer en las actividades diarias junto con síntomas como pérdida o aumento de peso, insomnio o hipersomnio, agitación o retraso psicomotor, fatiga, sentimientos de inutilidad, disminución capacidad para pensar o concentrarse, y pensamientos de muerte o ideación suicida que han estado presentes colectivamente durante el mismo período de 2 semanas y representan un cambio con respecto al funcionamiento anterior (Arnaud et al., 2022; APA, 2017).

El TDM puede ocurrir en cualquier etapa de la vida, aunque el período más probable para la aparición del primer episodio se extiende desde la adolescencia hasta la mediana edad. En su forma más grave, la depresión puede conducir a intentos de suicidio (Sharman et al., 2022).

1.2 Etiología

La etiología de la depresión mayor es compleja, puede tener un origen genético, fisiológico u hormonal o ser provocada por condiciones de estrés y/o factores psicológicos y sociales (Pérez, et al., 2017). Se ha asociado a la disminución del funcionamiento de los neurotransmisores tales como serotonina, norepinefrina, dopamina o todos estos neurotransmisores, y, presumiblemente la corrección de estos déficits funcionales generaría respuestas efectivas a terapias antidepresivas (Park & Zárate, 2019).

- **Monoaminas en la depresión mayor:** Desde hace 5 décadas, el enfoque biológico de la depresión ha sido dominado por la hipótesis de las monoaminas. La hipótesis propone que la depresión es causada por un déficit funcional de los neurotransmisores noradrenalina (NA) y la serotonina (5-HT), en las regiones límbicas (emocionales) del cerebro. Esta hipótesis se apoyó por el hallazgo de que el tratamiento con reserpina (un fármaco antihipertensivo, que agota las reservas de las monoaminas), causó episodios depresivos en algunos pacientes (Pérez, et al., 2017; Nutt, 2002).
- **Serotonina en la depresión mayor:** La serotonina o 5-hidroxitriptamina (5-HT) es un neurotransmisor sintetizado a partir del aminoácido esencial L-triptófano, que se obtiene de la dieta. Diversas funciones cerebrales se ven influenciadas por la 5-HT y sus receptores, incluyendo el sueño, la actividad motora, percepción sensorial, el apetito, el comportamiento sexual, regulación de la temperatura, la nocicepción y la secreción de las hormonas. Se ha mostrado que la disminución de los niveles de 5-HT en el cerebro, induce síntomas depresivos tanto en pacientes en remisión durante el tratamiento con ISRS, como en sujetos con predisposición a desarrollar depresión (Miller & O'Callaghan, 2005; Pérez, et al., 2017).
- **Papel de la noradrenalina en la depresión mayor:** A lo largo de los años, se ha sugerido una disminución en la liberación de la noradrenalina (NA) en personas deprimidas, que indica una alteración en el sistema noradrenérgico en la fisiología de los trastornos afectivos (Pérez, et al., 2017).
- **Hipótesis del estrés crónico en la depresión:** Una hipótesis más reciente, sugiere que los trastornos depresivos representan modificaciones en el sistema nervioso central en respuesta a niveles crónicos de estrés. En algunos individuos, la exposición

a ciertas formas de estrés excesivo induce una interacción patológica entre el sistema nervioso central, el sistema inmune innato y el eje hipotálamo-pituitario-adrenal (HPA) que desencadenan el proceso depresivo (Binder & Nemeroff, 2010; Pérez, et al., 2017;).

- **Factores genéticos en el trastorno de depresión mayor:** Hasta la fecha se han reportado casi 200 genes involucrados con el trastorno depresivo mayor. De todos los genes asociados, siete se reportan con mayor significancia: 5HTTP/SLC6A4, APOE, DRD4, GNB3, HTR1A, MTHFR y SLC6A3 (Pérez, et al., 2017; Bessa et al., 2009). Especialmente se ha observado que el receptor de serotonina-2A (5-HT2A), codificado por el gen HTR2A ubicado en la posición 13q14-q21, es de particular importancia en los trastornos del estado de ánimo, jugando un rol importante en la depresión siendo el polimorfismo rs6311 de este gen que parece ser un factor de susceptibilidad importante en la expresión de este trastorno (López-Echeverri et al., 2023)

Mientras más se adentra en la comprensión de la enfermedad, surge la intervención de procesos de neuroplasticidad que implica cambios funcionales, cambios estructurales o ambos en el cerebro en respuesta al entorno y la experiencia, lo que hace dichos déficits de funcionamiento de neurotransmisores formen parte del contexto de una serie de mecanismos moleculares y celulares que median las emociones humanas. Evidencia reciente sugirió un posible papel de la desregulación inmune en la etiopatogenia de la depresión (Gałecki & Talarowska, 2018; Park & Zárate, 2019).

Se ha documentado la estrecha relación entre el TDM y enfermedades cardiovasculares, obesidad, tabaquismo y déficits nutricionales específicos como desencadenantes importantes (Orsolini et al., 2022).

1.3 Epidemiología

El trastorno depresivo mayor (TDM) es la enfermedad psiquiátrica más común y una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial. De mayor prevalencia en mujeres que en hombres (Pérez, et al., 2017; Rhee et al., 2022).

El TDM afecta entre el 10% al 15% de la población mundial cada año. Representa también el principal contribuyente a las muertes por suicidio, con una incidencia de hasta 800.000 casos por año en todo el mundo (OMS, 2017).

En Sudamérica, datos recolectados por la OMS, publicados en el año 2017, mostraron que Brasil fue el país con mayor prevalencia de depresión mayor en la región (5,8 % de su

población); seguido de Paraguay (5.2%); Chile y Uruguay (5%); Perú (4,8%); Argentina, Colombia (4.7%); Ecuador con (4%) (Franco et al., 2022).

En Ecuador, la depresión es la segunda causa de años vividos con discapacidad, la misma que ha presentado un incremento de 11 % en 20 años (1993-2013) (Instituto de Evaluación en Medidas de Salud [IHME], 2013).

1.4 Diagnóstico

El Manual DSM-IV (2017) presenta criterios para el diagnóstico de depresión mayor *Tabla 1*.

Criterio A. Cinco (o más) de los síntomas siguientes han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés en actividades cotidianas (DSM-IV, 2017).

1.	Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, según indicado por un informe subjetivo (por ejemplo, se siente triste, vacío, desesperado) o por la observación hecha por otros (por ejemplo, parece lloroso).
2.	Interés o placer notablemente disminuido en todas, o casi todas, las actividades de mayor parte del día, casi todos los días.
3.	Pérdida de peso significativa cuando no se hace dieta, o aumento de peso disminución o aumento de apetito casi todos los días.
4.	Insomnio o hipersomnio casi todos los días.
5.	Agitación o retraso psicomotor casi todos los días.
6.	Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.
7.	Sentimiento de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada.
8.	Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse.
9.	Pensamientos de muerte recurrentes (no sólo miedo a morir), ideas suicidas recurrentes sin un plan determinado, intento de suicidio o un plan específico para llevarlo a cabo.

Tabla 1. Criterio A para diagnóstico de depresión mayor (DSM-IV, 2017).

Criterio B. Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento (DSM-IV, 2017).

Criterio C. El episodio no se puede atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o de otra afección médica (DSM-IV, 2017).

1.5 Escalas de valoración de TDM

- **MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale**

La escala de Montgomery-Asberg clasifica la gravedad de la depresión en curso en leve, moderada, severa y extremadamente severa. Se califican diez elementos relevantes para la depresión (tristeza aparente, tristeza informada, tensión interna, sueño reducido, apetito

reducido, concentración, dificultades, lasitud, incapacidad para sentir, pensamientos pesimistas, pensamientos suicidas) según la observación y la conversación con el paciente, y el puntaje de suma (0-60) indica la gravedad de la depresión. La puntuación obtenida por debajo de 10 se clasifica como ausencia de síntomas depresivos, y la puntuación por encima de 30 indican un estado depresivo grave (Müller, 2003).

- **HDRS: Hamilton Depression Rating Scale**

Considerada el “estándar de oro” de las medidas de depresión, la HDRS, HDRS o HAMA, es una escala diseñada para la evaluación cuantitativa de la gravedad sintomática en pacientes diagnosticados previamente de depresión. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y acepta información complementaria de otras fuentes secundarias. Su versión original constaba de 21 ítems, posteriormente se realizó una versión reducida con 17 ítems (HDRS-17 o HAMA-17). Cada ítem tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. (Carneiro, Fernandes & Moreno, 2015):

- **SDS: Self Rating Depression Scale**

The Zung Self Rating Depression Scale, es una encuesta autorealizada que abarca 20 ítems que exploran los síntomas relacionados con los episodios depresivos (dos ítems para síntomas afectivos, ocho para síntomas cognitivos y somáticos y dos para síntomas psicomotores); hay diez preguntas redactadas positivamente y diez negativamente. La puntuación va de 20 a 80, dividiéndose en cuatro rangos que identifican la gravedad de la depresión: <50 rango normal (sin depresión), 50-59 para individuos levemente deprimidos, 60-69 para individuos moderadamente deprimidos y >70 para pacientes severamente deprimidos (Vélez et al., 2016).

- **CGI-S: Clinical Global Impressions Scale**

Clinical Global Impressions Scale, es una valuación breve e independiente de la opinión del médico sobre el funcionamiento global del paciente antes y después de iniciar un tratamiento farmacológico en trastornos mentales. Consta de dos medidas complementarias de un solo ítem que evalúan lo siguiente: gravedad de la psicopatología de 1 a 7 y cambio desde el inicio del tratamiento en una escala similar de siete puntos (Busner & Targum, 2007).

En los últimos 30 años, se ha demostrado que la CGI se correlaciona bien con las escalas estándar y bien conocidas de eficacia de fármacos de investigación (MADRS, HDRS, entre otras) (Busner & Targum, 2007).

- **ASEX: Arizona Sexual Experience Scale**

Los pacientes con TDM, se observa que existe una relación entre la influencia del proceso depresivo sobre la función sexual, es por ello, que se debe llevar a cabo un tratamiento que mejore estos síntomas también. En muchos de los casos no se reporta correctamente estos EA, porque suelen no ser informadas por los pacientes y en algunos casos esta información no es recolectada por parte de los evaluadores del estudio. Una forma de medir y recolectar información sobre eventos adversos relacionados con la función sexual es la escala ASEX, que ha sido la más empleada para evaluar la función sexual del paciente, este test comprende 5 preguntas con una puntuación de 6 puntos (Vercellino,& Philippi, 2020).

1.6 Tratamiento

Los enfoques para el tratamiento del TDM incluyen farmacología y terapias no farmacológicas, como psicoterapia, medicina complementaria y alternativa (CAM) y ejercicio (Pérez-Esparza, 2017).

1.6.1 Tratamiento farmacológico

Los medicamentos estabilizadores del estado de ánimo son los tratamientos farmacológicos más recetados para el trastorno depresivo mayor, suelen tomar varias semanas antes de que sus beneficios terapéuticos tengan efecto, y estudios recientes han dado esperanza a la posibilidad de una nueva generación de agentes antidepresivos de acción rápida y más eficaz que puede resultar beneficiosa para el tratamiento de los trastornos del ánimo (Pérez, et al., 2017).

Hasta el momento, la gran mayoría de los fármacos utilizados tienen un común denominador: su acción sobre el sistema monoaminérgico. Independientemente de su mecanismo de acción, el resultado final es la regulación de alguno de los siguientes neurotransmisores: serotonina (5-HT), dopamina (DA), noradrenalina (NA) (Pérez-Esparza, 2017).

1.6.2 Clasificación de los antidepresivos

Existen diferentes líneas de tratamiento farmacológico para el tratamiento de este trastorno afectivo y su clasificación se basa de acuerdo al sitio de acción que tienen estos fármacos *Tabla 2.*

- **Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS)**

En la década de los 80 apareció en el mercado el primer ISRS que revolucionó el tratamiento farmacológico del TDM, la fluoxetina. Inhiben al transportador de serotonina (SERT), que en

condiciones normales reintroduce la serotonina sináptica a la neurona para ser reciclada. De esta manera, es libre de actuar en receptores postsinápticos y en autorreceptores 5-HT_{1A} (Pérez-Esparza, 2017).

- **Inhibidores de recaptura de serotonina y noradrenalina (IRSN)**

Adicional al bloqueo de SERT de los ISRS, los IRSN bloquean el transportador de noradrenalina (NAT), razón por la cual son conocidos como antidepresivos "duales". Esto no sólo incrementa las concentraciones sinápticas de 5-HT y NA, sino que también aumenta las concentraciones de dopamina a nivel de corteza prefrontal, ya que en esta región la DA es recapturada por el NAT, y no por el transportador de dopamina (DAT) (Pérez-Esparza, 2017).

- **Inhibidores de la recaptura de noradrenalina y dopamina (IRND)**

Inhiben NAT y DAT, lo que incrementa las concentraciones sinápticas de noradrenalina y dopamina. Su acción sobre dopamina le otorga propiedades antidepresivas activantes o estimulantes, mientras que al no actuar directamente sobre 5-HT carece de efectos adversos relacionados como la disfunción sexual (Pérez-Esparza, 2017).

- **Inhibidores selectivos de recaptura de noradrenalina (ISRN)**

Bloquean el NAT, provocando mayor disponibilidad sináptica de noradrenalina general, y de dopamina a nivel de corteza prefrontal. Su uso clínico como antidepresivos actualmente es controversial, y principalmente se indican como tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (Pérez-Esparza, 2017).

- **Agonistas de melatonina**

Existe evidencia de que la presencia del TDM provoca numerosas alteraciones en las fases del sueño y en la secreción de factores asociados a ciclos circadianos, incluidos el factor neurotrópico derivado del cerebro. El mecanismo de acción de los antidepresivos desarrollados con este principio es, entonces, el agonismo de receptores de melatonina 1 y 2 (MT₁ y MT₂). Adicionalmente, la agomelatina es un antagonista del receptor 5-HT_{2C}, agregando propiedades antidepresivas (Pérez-Esparza, 2017).

- **Antagonistas alfa-2**

El mecanismo de acción de este grupo de antidepresivos es el bloqueo de autorreceptores y heterorreceptores α_2 noradrenérgicos. En condiciones fisiológicas, la activación de este receptor evita la liberación de noradrenalina y serotonina, por lo que, al antagonizar con estos fármacos, se produce un efecto similar al de los IRSN: liberación tanto de NA como de 5-HT.

- **Inhibidores de recaptura de serotonina y antagonistas serotoninérgicos**

igual que otros ISRS, bloquea el SERT, aumentando la disponibilidad de 5-HT en la hendidura sináptica. Sin embargo, también actúa como antagonista de receptores 5-HT_{2A} y 5-HT_{2C}, lo cual le otorga otro mecanismo antidepressivo (Pérez-Esparza, 2017).

- **Inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO)**

Existen 2 subtipos de IMAO (A y B), los cuales metabolizan distintos sustratos. De interés antidepressivo, la enzima MAO-A metaboliza 5-HT, noradrenalina, dopamina y tiramina, por lo que, al inhibir su acción, aumentan sus concentraciones disponibles. A pesar de su comprobada eficacia como antidepressivos, han caído en desuso por sus potenciales interacciones farmacológicas con agentes simpaticomiméticos, anestésicos, agentes serotoninérgicos, tricíclicos y algunos opiáceos (Pérez-Esparza, 2017).

- **Antidepressivos tricíclicos (ATC)**

Bloquean la recaptura de serotonina y noradrenalina. Sin embargo, los ATC además tienen acciones farmacológicas de relevancia sobre receptores H₁ histaminérgicos, α ₁ adrenérgicos y canales de sodio sensibles a voltaje, lo que ocasiona efectos secundarios frecuentes y en ocasiones poco tolerados (Pérez-Esparza, 2017).

- **Antidepressivos multimodales**

De reciente introducción, estos fármacos ejercen su efecto antidepressivo a través de una combinación de múltiples mecanismos de acción: inhibición de SERT, DAT y NET, agonismo de receptores 5-HT_{1A} y 5HT_{1B/D} antagonismo de 5-HT₇ y 5-HT₃ Entre ellos, se encuentra la vortioxetina, la cual además de su efecto antidepressivo, promete mejorar los síntomas cognitivos del TDM con un perfil más tolerable de efectos adversos (Pérez-Esparza, 2017).

Grupo	Mecanismo de acción antidepresivo	Fármacos	Efectos clínicos	Efectos adversos comunes
ISRS	Inhibición de SERT	Fluoxetina, sertralina, fluvoxamina, paroxetina, citalopram, escitalopram	Antidepresivo, ansiolítico	Náusea, diarrea, boca seca, disfunción sexual, ansiedad inicial
IRSN	Inhibición de SERT y NAT	Venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina, milnacipran	Antidepresivo, ansiolítico	Cefalea, insomnio, náusea, diarrea, hiporexia, disfunción sexual, aumento de tensión arterial
IRND	Inhibición de NAT y DAT	Bupropión (anfebutamona)	Antidepresivo, ansiolítico	Boca seca, constipación, náusea, diarrea, hiporexia, insomnio, cefalea, ansiedad, aumento de tensión arterial
ISRN	Inhibición de NAT	Reboxetina, atomoxetina	Antidepresivo, ansiolítico	Hiporexia, insomnio, mareo, ansiedad, boca seca, constipación, náusea, disfunción sexual
AMT	Agonismo MT1/MT2	Agomelatina	Antidepresivo, ansiolítico	Náusea, mareo, somnolencia, cefalea
Aα_2	Antagonismo α -2	Mirtazapina	Antidepresivo, ansiolítico	Aumento de apetito, boca seca, constipación, sedación, mareo, hipotensión
AIRS	Inhibición de SERT y NAT	Trazodona	Antidepresivo, ansiolítico, hipnótico	Náusea, edema, visión borrosa, boca seca, constipación, mareo, sedación, hipotensión
IMAO	Inhibición de MAO (A)	Isocarboxazida	Antidepresivo	Síndrome serotoninérgico, náusea, somnolencia.
ATC	Inhibición de SERT y NAT	Amitriptilina, Imipramina, desipramina	Antidepresivo, ansiolítico	Visión borrosa, constipación, aumento de apetito, boca seca, náusea, diarrea, fatiga, sedación, disfunción sexual, aumento de la tensión arterial
MM	Inhibición de SERT, agonista 5-HT _{1A/1B/1D} , antagonista 5-HT ₇	Vortioxetina	Antidepresivo, procognitivo, ansiolítico	Náusea, cefalea, mareo, boca seca
SPARI (serotonin partial agonist reuptake inhibitor)	Inhibición de SERT, agonista parcial 5-HT _{1A}	Vilazodona	Antidepresivo, ansiolítico	Náusea, cefalea, mareo, diarrea

Tabla 2. Clasificación y ejemplos de antidepresivos para TDM (Pérez-Esparza, 2017).

1.7 Elección del tratamiento farmacológico

La selección de un antidepresivo implica una evaluación individualizada que incluya factores del paciente (características clínicas, comorbilidades, respuesta y efectos secundarios durante el uso de antidepresivos previos, preferencias del paciente y de la medicación (eficacia comparativa, tolerabilidad, interacciones con otros fármacos, simplicidad de uso, coste y disponibilidad). En base a estos parámetros, se eligen antes unos antidepresivos que otros:

- La primera línea de tratamiento farmacológico para el trastorno depresivo mayor establece la administración ISRS, de los que se destacan: fluoxetina, paroxetina, sertralina y fluvoxamina. Seguidos por los ISRN como: venlafaxina, desvenlafaxina, duloxetina y milnacipran (Red Canadiense para el Tratamiento del Estado de Ánimo y Ansiedad [CANMAT], 2016).
- Como segunda línea de tratamiento, se administran: quetiapina, trazodona, levomilnacipran, vortioxetina y vilazodona (CANMAT, 2016).
- Como tercera línea de tratamiento, se administran IMAO y reboxetina (CANMAT, 2016).

1.8 Vilazodona

Vilazodona (nombre comercial Viibryd), FDA el 21 de enero 2011, para el tratamiento de TDM en adultos y comercializada en Estados Unidos a partir de julio de ese año, se ha caracterizado como un inhibidor de la recaptación de agonistas parciales de serotonina que combina la inhibición de la recaptación de serotonina (ISRS) con la acción agonista parcial de 5-HT_{1A}. (Hellerstein & Flaxer, 2015). Se absorbe fácilmente después de la ingestión oral y se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas en 3 a 5 horas. (Sahli, Banerjee & Tarazi, 2016). La concentración máxima (C_{max}) de vilazodona aumenta hasta un 160% con una comida rica en grasas y hasta un 85% con una comida ligera en comparación con el estado de ayuno. Como tal, debe tomarse con alimentos. El interés en la administración de vilazodona sobre otros antidepresivos, se ha volcado por su eficacia, al generar un efecto más rápido, así como la mejora tolerabilidad que presenta, evidenciando menos efectos secundarios, sobre todo de tipo sexual (Chauhan, Parry & Bobo, 2020).

Los efectos secundarios frecuentes de vilazodona incluyen náuseas, diarrea y dolores de cabeza, que también son comunes con otros ISRS, sin embargo, se registra que vilazodona no se asocia a disfunción sexual si otros ISRS, siendo ésta la causa más repetida de abandono terapéutico de los inhibidores de la recaptación de serotonina, no obstante,

mediante una revisión de la literatura se busca actualizar con información reciente la seguridad y efectividad del tratamiento con este nuevo fármaco (Mathews et al., 2015).

Capítulo III

Metodología

2 Tipo de investigación

Revisión bibliográfica de la literatura descriptiva sistematizada.

2.1 Pregunta de investigación

Se planteó la pregunta de investigación a través de la nemotecnia PICO:

P: Adultos diagnosticados con trastorno de depresión mayor.

I: Vilazodona.

C: Otros antidepresivos o placebo.

O: Resultados de la eficacia y seguridad en pacientes con TDM.

Pregunta de investigación: ¿Existe suficiente evidencia científica sobre la eficacia y seguridad en el tratamiento con vilazodona en pacientes adultos con TDM respecto a otros antidepresivos?

2.2 Búsqueda de la información

2.2.1 Fuentes de información

Las bases de datos empleadas para la obtención de la información fueron: Pubmed, Scopus y Cochrane Library.

2.2.2 Ecuaciones de búsqueda

Se realizó la búsqueda de la información en las bases de datos aplicando las siguientes ecuaciones Tabla 3:

Base de datos	Fórmula de búsqueda	Número de estudios obtenidos	Número de estudios seleccionados
PUBMED	vilazodone AND "major depression" AND adults	17	6
	Vilazodone AND "major depression" AND adults AND efficacy OR safety	0	
	Vilazodone AND "major depression" AND adults NOT children	0	
	Vilazodone AND "major depression" AND adults AND efficacy AND safety	0	
SCOPUS	vilazodone AND adults AND "major depression" AND "clinical trial"	25	2
	Vilazodone AND "major depression" AND adults AND efficacy OR safety	0	
	Vilazodone AND "major depression" AND adults NOT children	0	

	Vilazodone AND "major depression" AND adults AND efficacy AND safety	0	
COCHRANE	vilazodone AND adults AND "major depression"	53	4
	Vilazodone AND "major depression" AND adults AND efficacy OR safety	0	
	Vilazodone AND "major depression" AND adults NOT children	0	
	Vilazodone AND "major depression" AND adults AND efficacy AND safety	0	
Total		95	12

Tabla 3. Resultados de la búsqueda en las diferentes bases de datos empleadas.

● Recolección y registro de datos

Para el registro de los estudios obtenidos a partir de las fórmulas de búsqueda de acuerdo a la Tabla 3, se creó una base de datos en Excel, para la selección primaria de estudios de investigaciones que evaluaron la seguridad y eficacia de vilazodona.

2.2.3 Criterios de inclusión y exclusión

2.2.3.1 Criterios de inclusión

- Estudios a partir del año 2014 hasta la actualidad, tanto de eficacia como seguridad de vilazodona frente a otros antidepresivos o placebo.
- Estudios realizados con pacientes adultos con TDM sin distinción de edad raza, sexo o etnia.
- Estudios con acceso a texto completo.
- Estudios en idioma inglés y/o español.
- Estudios que incluyan como población de estudio pacientes adultos.

2.2.3.2 Criterios de exclusión

- Ensayos clínicos y estudios incompletos.
- Ensayos clínicos de otros grupos cuyo diagnóstico principal sea diferente a TDM.

2.3 Selección de los estudios

Dos revisores realizaron la obtención de los datos de manera conjunta. Los artículos que entraron en desacuerdo, la tercera revisora resolvió rechazando los estudios ya que incumplían criterios de elegibilidad.

Después de la aplicación de las fórmulas de búsqueda descritas en el apartado 2.2.2 se procedió a la eliminación de duplicados, dando como resultado, la exclusión de 36 duplicados. Luego de la eliminación de duplicados, se excluyeron 29 títulos de estudios con información poco relevante para la investigación, de los 33 estudios restantes se revisaron los resúmenes de los cuales 19 no cumplían con los criterios de inclusión y exclusión, dando como resultado 14 artículos a revisar a texto completo, de los cuales 3 no cumplían con los criterios de elegibilidad ni contaban con información contundente, obteniéndose 11 estudios a incluir dentro del presente trabajo Fig. 2.

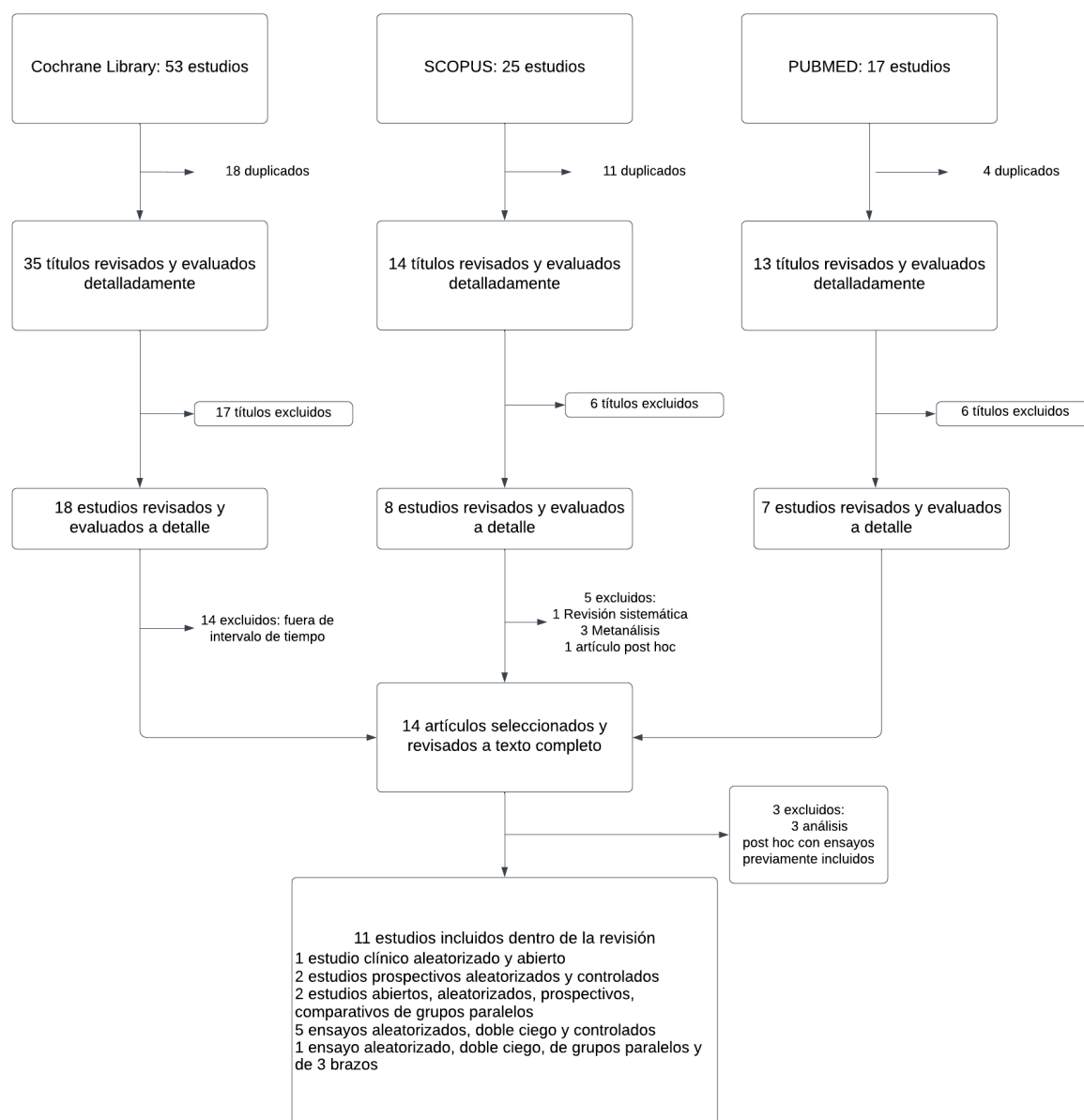


Fig. 2. Algoritmo de selección de artículos incluidos dentro del estudio.

Como herramienta de para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios incluidos, se empleó la guía Jadad, esta escala permite analizar la calidad de la aleatorización, enmascaramiento (doble ciego) y la descripción de pérdidas de seguimiento en base a 5 ítems con una calificación sobre 5 puntos (Jadad et al., 1996).

El 27,27% de los estudios seleccionados obtuvieron la calificación más alta (5/5), figurando como rigurosos ensayos clínico aleatorizado; el 18,18 % de los estudios encuentran en la categoría de calidad alta (4/5) y el 54,54 % de los estudios tienen una calidad aceptable (3/5)

con lo que se determina que los 11 estudios seleccionados gozan de una buena calidad metodológica.

2.3.1 Recopilación de datos

Tras seleccionar los artículos a incluir dentro de la investigación, cada estudio fue codificado en función del año de publicación en orden ascendente, y después se ingresó al gestor bibliográfico Zotero para generar las citas en formato APA 7.

Se elaboraron en Microsoft Word matrices para la extracción de información de las características generales de los estudios y de resultados de eficacia de cada uno de los artículos. Se registraron las puntuaciones de las escalas de evaluación de depresión: MADRS, HDRS, CGI-S y SDS. Además, se colocó todos los datos de las pruebas estadísticas p value e intervalo de confianza (IC) que registraron cada uno de los autores dentro de sus resultados, con el objeto de detallar y discutir sobre la efectividad de vilazodona.

La información de seguridad de cada artículo se extrajo en una matriz elaborada en Microsoft Excel de acuerdo a la frecuencia de eventos adversos (EA) reportados por cada uno de los estudios. Después se agruparon los datos de las frecuencias de EA de todos los estudios y se realizó un diagrama de barras con todos los datos agrupados de las diferentes reacciones adversas reportadas en orden ascendente. También, dentro de una matriz se registraron puntuaciones de la mejoría de la función sexual de dos estudios que reportaron en la escala Arizona Sexual Experience Scale (ASEX), debido a que muchos antidepresivos tienen como reacción adversa la disminución de la función sexual y esto resulta ser una de las razones por la cual los pacientes abandonan el tratamiento.

Capítulo IV 3. Resultados y discusión

Luego de haber seleccionado los artículos objeto de análisis, se registraron las características generales y demográficas de los estudios y duración del tratamiento según el caso, información que se presenta en la Tabla 4.

Cod.	Título	Autor es/ año	Edad (años)	Sexo (%)	N° de participantes iniciales	N° de participantes que completaron el estudio	Duración (semanas)
1	Efficacy and Safety of Vilazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial ^a	Croft., et al., 2014	18-70	F=56,1 M=43,9	518	505	13 Semana 1-4: período de detección sin fármacos Semana 5-12: Doble ciego (8 semanas) Doble ciego: Semana 1: intervención vilazodona 10mg/día Semana 2: intervención vilazodona 20mg/día Semana 3-8: vilazodona 40mg/día Semana 12: reducción gradual doble ciego de 1 semana (vilazodona 20 mg/d durante 4 días y 10 mg/día durante 3 días)
2	Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial ^a	Mate ws et al., 2015	18-70	F=56,2 M=43,8	1162	1133	11 Semana 0-10: doble ciego Semana 11: reducción gradual
3	An 8-Week Randomized, Double-Blind Trial Comparing Efficacy, Safety, and Tolerability of 3 Vilazodone Dose-Initiation Strategies Following Switch From SSRIs and SNRIs in Major Depressive Disorder ^a	Rele et al., 2015	18-65	F=50,7 M=49,3	71	60	8 Pacientes cambiaron de antidepresivos existentes se redujo la dosis a fluoxetina 20 mg/d, citalopram 20 mg/día, escitalopram 10 mg/día, paroxetina 20 mg/ día, sertralina 50 mg/ día, o venlafaxina 75 mg/día durante al menos 1 semana y luego se suspendió abruptamente. La administración de vilazodona se inició al día siguiente
4	Double-blind switch study of vilazodone in the treatment of major depressive disorder ^a	Grant et al., 2017	18-60	F=51,9 M=47,1	79	71 (Randomizados: 42 No randomizado: 38)	10 6 semanas=etiqueta abierta citalopram 20mg/día 4 semanas estabilización 6 semanas doble ciego vilazodona y citalopram 40mg/día

5	Comparison of efficacy and safety of escitalopram and vilazodone in major depressive disorder ^b	Kudr et al., 2018	18-55	F=54 M=46	70	50	6
6	Relapse prevention in adults with major depressive disorder treated with vilazodone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial ^a	Durgman et al., 2018	18-70	F=63,7 M=36,3	1784	441	50 8 semanas: fase abierta 12 semanas: estabilización vilazodona 40mg (semana 9-20) 28 semanas: doble ciego (semana 21-48) Semana 49 y 50: reducción gradual
7	A 12-week prospective randomized controlled comparative trial of vilazodone and sertraline in Indian patients with depression ^b	Bathla & Anjum, 2020	21 en adelante	F=41,6 M=58,4	71	60	12
8	Comparative evaluation of efficacy and tolerability of vilazodone, escitalopram, and amitriptyline in patients of major depressive disorder: A randomized, parallel, open-label clinical study ^b	Kadam et al., 2020	18-60	F=46 M=54	60	50	12
9	A Phase III Prospective Active and Placebo-Controlled Randomized Trial of Vilazodone in the Treatment of Major Depressive Disorder ^a	Sinha et al., 2021	18-65	F=42,40 M=57,60	375	307	12 0-4: reposo farmacológico 5-12: doble ciego (8 semanas)
10	A comparative study of efficacy, safety, and onset of action of vilazodone with escitalopram in patients of major depressive disorder at tertiary care hospital ^b	Ankush et al., 2022	18-65	No reporta	92	88	12
11	An Open-Label Rater-Blinded Randomized Trial of Vilazodone versus escitalopram in Major Depression ^b	Kumar et al., 2023	18-65	F=57,69 M=42,31	52	52	4

Tabla 4. Características generales y demográficas de los estudios seleccionados. F: femenino; M: masculino; ^a estudios experimentales controlados, randomizados doble ciego, ^b otros estudios experimentales de etiqueta abierta, prospectivos, etc.

Las características demográficas de los estudios revisados (Tabla 4), muestran que la edad mínima de los pacientes es de 18 años y la máxima de 70 años, teniendo como media 44 años. No existieron reportes de resultados de datos agrupados de acuerdo rangos de edad, por lo que los resultados obtenidos pueden extenderse a la toda la población adulta correspondiente a ese intervalo de edad. La proporción de hombres y mujeres son bastante similares en la mayoría de estudios, a excepción del estudio de Durgam et al., 2018 que registra un porcentaje del casi el doble respecto a de la población masculina y Ankushe et al., 2022 que no reportan la proporción de los pacientes participantes de acuerdo al sexo.

Respecto a la duración de los ensayos, el estudio de menor duración es de Kumar et al., 2013 con una duración de 4 semanas en contraste con la mayor duración que es de Durgam et al., 2018 con una duración de 50 semanas. La mayor parte de los estudios se centran en la evaluación de eficacia y seguridad en períodos de entre 8 y 12 semanas, por lo que los resultados son aplicables a este tiempo de tratamiento, se espera que a futuro surjan nuevos estudios que analicen el comportamiento de vilazodona en pacientes con TDM a largo plazo. En estudios anteriores, como la revisión sistemática de Citrome et al., 2012, recopila datos de ensayos con una media de 8 semanas de duración y características demográficas de los participantes son similares a las incluidas en la presente revisión, a excepción del número de participantes, ya que, Citrome et al., 2012, registró los primeros estudios clínicos realizados con vilazodona previo a su aprobación por parte de la FDA y, además, solo reporta la evaluación de eficacia frente a placebo.

Los estudios de Croft., et al., 2014; Matews et al., 2015; Durgman, 2018 y Shubhadeep et al., 2021 tienen una población considerable de participantes, no obstante, no se pudo encontrar más estudios con esta característica, debido a que vilazodona no es una alternativa terapéutica de primera elección para el tratamiento de TDM.

3.1 Eficacia

Cada estudio incluido evaluó la mejora de la depresión a través de diferentes test (MADRS, HDRS, CGI-S, etc.). En la Tabla 5 se registra la puntuación inicial antes y después de recibir el tratamiento, el cambio de puntuación, p value e IC que reporta cada autor para establecer si existen diferencias significativas entre vilazodona vs placebo o vilazodona vs antidepresivo.

Cod.	Título	Intervención/ placebo	Método de evaluación de la depresión	Puntuación línea de base ^a	Puntuación luego de la intervención ^b	Cambio de puntuación luego de la intervención	<i>p value</i>		IC (%)
1	Efficacy and Safety of Vilazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial	Vilazodona 40 mg/día= 253	MADRS CGI-S	30,6 4,3	14,6 2,5	-16,0 -1,8	<0,00001*** <0,00001***	Vilazodona vs placebo	95
		Placebo=252	MADRS CGI-S	30,9 4,4	20,1 3,2	-10,8 -1,2			
2	Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Vilazodona 20 mg/día=288	MADRS CGI-S	31,0 4,5	13,8 2,6	-17,2 -1,9	0,0073** 0,0073**	Vilazodona vs placebo	95
		Vilazodona 40 mg/día=284	MADRS CGI-S	30,8 4,5	13,2 2,6	-17,6 -1,9	0,0063** 0,0097**	Vilazodona vs placebo	
		Citalopram 40 mg/día=280	MADRS CGI-S	31,1 4,4	13,5 2,6	-17,6 -1,8	0,0020** 0,0025**	Citalopram vs placebo.	
		Placebo=281	MADRS CGI-S	31,3 4,5	16,1 3,0	-15,2 -1,5			
3	An 8-Week Randomized, Double-Blind Trial Comparing Efficacy, Safety, and Tolerability of 3 Vilazodone Dose-Initiation Strategies Following Switch From SSRIs and SNRIs in Major	Vilazodona 10 mg/día=22	MADRS	32,631	8,588	-24,043	<0,001***	Evaluación de mejoría respecto al puntaje de la calificación de evaluación de síntomas iniciales vs puntaje luego de la	80% α=0,05
			CGI-S	4,352	2,176	-2,176	<0,001***		
			CGI-I	3,529	1,882	-1,647	<0,001***		
			HDRS	1,013	0,278	-0,735	<0,001***		
		Vilazodona 20 mg/día=22	MADRS	28,368	10,058	-18,31	<0,001***		
			CGI-S	3,944	2,000	-1,944	<0,001***		
			CGI-I	3,556	1,789	-1,767	<0,001***		
			HDRS	0,856	0,232	-0,624	<0,001***		
			MADRS	31,052	8,000	-23,052	<0,001***		

	Depressive Disorder	Vilazodona 40 mg/día=26	CGI-S CGI-I HDRS MADRS CGI-S CGI-I HDRS	4,117 3,058 0,984	2,059 1,529 0,214	-2,059 -1,529 -0,77	<0,001*** <0,001*** <0,001*** 0,95 0,83 0,51 0,61	intervención al final del tratamiento con vilazodona. Vilazodona 10mg vs vilazodona 20mg vs vilazodona 40mg	
4	Double-blind switch study of vilazodone in the treatment of major depressive disorder	Vilazodona 40mg/día=19 Citalopram 40mg/día=23	MADRS CGI-S SDS MADRS CGI-S SDS	15,73 4,53 19,14 15,73 4,53 19,14	13,9 3,1 12,6 12,7 3,0 8,1	-1,83 -1,43 -6,54 -3,03 -1,53 -11,3	0,490 0,991 0,335	Vilazodona vs Citalopram	No reporta
			<i>Nota: media de puntaje evaluación inicial de toda la población (n=79)</i>						
5	Comparison of efficacy and safety of escitalopram and vilazodone in major depressive disorder	Vilazodona 20mg/día=24 Escitalopram 10mg/día=26	HDRS-21 HDRS-21	11 10,69	8,29 6,06	-2,71 -4,63	<0,0001***	Vilazodona vs Escitalopram	No reporta
6	Relapse prevention in adults with major depressive disorder treated with vilazodone: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial	Vilazodona 20mg/día=185 Vilazodona 40mg/día=186 Placebo=192	MADRS MADRS MADRS	4,8 5,0 4,6	4,01 4,36 4,1	-0,79 -0,64 -0,5	0,6104 0,8054	Vilazodona vs placebo Vilazodona vs placebo <i>Nota: Medición de</i>	95

				<i>luego de período de estabilización con de 12 semanas con vilazodona 40mg/día previo a doble ciego.</i>				<i>prevención de recaídas.</i>	
7	A 12-week prospective randomized controlled comparative trial of vilazodone and sertraline in Indian patients with depression	Vilazodona=30 Sertralina=30	HDRS HDRS	20,03 19,53	10,57 9,10	-9,46 -10,43	0,076	Vilazodona vs Sertralina	95
8	Comparative evaluation of efficacy and tolerability of vilazodone, escitalopram, and amitriptyline in patients of major depressive disorder: A randomized, parallel, open-label clinical study	Vilazodona 20mg/día=17 Amitriptilina 75mg/día=17 Escitalopram 20mg/día=16	HAMD-17 MADRS HAMD-17 MADRS HAMD-17 MADRS	24,47 26,47 24,94 27,59 24,19 26,13	5,80 4,11 11,06 10,94 9,00 6,68	-18,67 -22,36 -13,88 -16,65 -15,19 -19,45	0,001** 0,001** <0,05* <0,001** <0,001** <0,001**	Mejoría puntuación de inicio vs intervención Vilazodona vs amitriptilina Vilazodona vs Escitalopram	80 $\alpha = 0,5$
9	A Phase III Prospective Active and Placebo-Controlled Randomized Trial of Vilazodone in the Treatment of Major Depressive Disorder	Vilazodona 40mg/día=103 Escitalopram 40mg/día=111 Placebo=93	HAMD-17 MADRS HAMD-17 MADRS HAMD-17 MADRS	N/A N/A N/A N/A N/A N/A	N/A N/A N/A N/A N/A N/A	-18,9 -19,0 -17,8 -18,1 -7,4 -6,6	0,56 0,1677 < 0,0001*** < 0,0001*** < 0,0001*** < 0,0001***	Vilazodona vs Escitalopram Escitalopram vs placebo. Vilazodona vs placebo	95

						Valores de cambio medio en la puntuación total de HAMD-17 y MADRS desde el inicio hasta la semana 8 en los grupos de vilazodona.			
10	A comparative study of efficacy, safety, and onset of action of vilazodone with escitalopram in patients of major depressive disorder at tertiary care hospital	Vilazodona 40mg/día=46	HDRS MADRS	22,23 24,11	1,71 1,88	-20,52 -22,23	0,297 0,678	Vilazodona vs Escitalopram	95
		Escitalopram 40mg/día=46	HDRS MADRS	22,91 26,48	2,02 2,02	-20,89 -24,46			
11	An Open-Label Rater-Blinded Randomized Trial of Vilazodone versus Escitalopram in Major Depression	Vilazodona 40mg/día=26	HDRS MADRS CGI-S	21,0 25,9 4,0	6,5 6 2,0	-14,5 -19,9 -2,0	0,04* 0,006** 0,008**	Vilazodona vs Escitalopram	80
		Escitalopram 40mg/día=26	HDRS MADRS CGI-S	21,5 32,3 5,0	11,0 14,5 3,0	-10,5 -17,8 -2,0			

Tabla 5. Evaluación de eficacia de vilazodona frente a placebo y/o antidepresivos. IC: Intervalo de confianza; MADRS: Montgomery Asberg Depression Scale; HDRS: Hamilton Depression Rating Scale; CGI-S: Clinical Global Impressions Scale; CGI-I: Clinical Global Improvement Scale; HAMD-17: Hamilton Depression Scale modificada; SDS: Self-rating Depression Scale; *** p value <0,001, ** p value <0,01, *p value <0,05 . ^aPuntuación inicial de calificaciones de síntomas individuales y totales de la evaluación del proceso depresivo (media); ^bPuntuación final de calificaciones de síntomas individuales y totales de la evaluación del proceso depresivo (media).

En términos de eficacia de vilazodona algunos autores como Blier & Ward, 2003; Sussman, 2003 o Papakostas et al, 2009 ya habían sugerido que un mecanismo de acción dual, conduce a una mayor eficacia antidepressiva que solo la inhibición de la recaptación de serotonina.

Rickels et al., 2009 y Khan et al., 2011, fueron los primeros en comparar la efectividad de vilazodona respecto a placebo, demostrando que vilazodona brinda una mejoría significativa sobre los síntomas depresivos con importantes disminuciones en la escala MADRS luego de 8 semanas de tratamiento, esto motivó a la realización de subsiguientes ensayos, no sólo en comparación con placebo, sino con otros antidepressivos. Citrome en 2012, extrajo información de todos los ensayos clínicos disponibles sobre vilazodona ese momento, concluyendo que su eficacia es mayor frente a placebo en casi el 85% de los sujetos evaluados. Otra publicación de un análisis post hoc de un ensayo en fase IV con vilazodona de Citrome en el año 2015, registrando la eficacia de vilazodona frente a placebo en las escalas MADRS como principal herramienta para comparar la eficacia de vilazodona frente a placebo, y como medidas de eficacia secundarias HAM-D-17 y CGI-S obteniendo resultados favorables a la acción de vilazodona bastante similares a los obtenidos en publicaciones anteriores.

Los datos presentados en un análisis post hoc de Khan et al., 2014, donde se evidenció a través de la agrupación de datos de dos estudios multicéntricos existentes que comparaba la eficacia de vilazodona frente a placebo, mediante escala MADRS, demostrando que vilazodona posee mayor eficacia con resultados estadísticamente significativos ($P < 0,0001$; IC=95%) respecto al placebo. Del mismo modo, en estudios de ensayos clínicos posteriores de Croft et al., 2014; Mathews et al., 2015; Durgham et al., 2018 y Ankushe et al., 2022, muestran que vilazodona presenta una eficacia superior al placebo en el tratamiento de TDM, ya que, se observan disminuciones en la escala MADRS de alrededor de 20 puntos comparando la puntuación antes vs después del tratamiento con vilazodona, reafirmando que vilazodona es un antidepressivo eficaz para el tratamiento TDM en adultos, comparándose con placebo.

Los estudios realizados por Mathews et al., 2015; Kadam et al., 2020; Sinha et al., 2021 y Ankushe et al., 2022, comparan la eficacia de la vilazodona con la del citalopram o escitalopram. En estos estudios, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la eficacia, sugiriendo que la vilazodona tiene una eficacia similar a la de estos antidepressivos. De igual forma, Zhou et al., 2015 reporta que la eficacia de la vilazodona es comparable a la del citalopram, siendo ambos fármacos eficaces para el tratamiento de TDM.

Sin embargo, el estudio de Kudyar et al., 2018, que encontró resultados de eficacia superiores de escitalopram frente a vilazodona, no obstante, dicho ensayo no proporciona IC. Por lo tanto, en el contexto de este estudio, no se puede llegar a una conclusión definitiva sobre si la vilazodona tiene una eficacia menor a la del escitalopram.

En cuanto a la medición de recaídas a largo plazo, solo se ha encontrado un estudio relevante, el de Durgman et al., 2018, que compara la vilazodona con un placebo durante 50 semanas. Este estudio sugiere que la vilazodona no es recomendable para prevenir recaídas. Sin embargo, dado que este es el único estudio disponible sobre el tratamiento de mantenimiento con vilazodona, se sugiere realizar más investigaciones para confirmar estos resultados. Por otro lado, en comparación con otros antidepresivos en dosis de mantenimiento, una revisión sistemática y un metanálisis de red realizados por Kishi et al. (2023) indican que citalopram, fluvoxamina y tianeptina demostraron ser más eficaces que la vilazodona en la prevención de recaídas a largo plazo.

Rele et al., 2015 comparó la eficacia de vilazodona en distintas dosis frente a escitalopram en paciente, ninguna de las dosis de vilazodona mostró una eficacia superior, coincidiendo con lo obtenido por Ankushe et al., 2020, Shubhadeep et al., 2021 y Kumar et al., 2023, obteniendo resultados similares en las disminuciones puntuaciones MADRS luego de 8 semanas de tratamiento. Bathla & Anjum, 2020, tras 12 semanas de tratamiento, tampoco probaron que vilazodona sea más eficaz que sertralina.

Kadam et al., 2020, evaluaron la eficacia de vilazodona, amitriptilina y escitalopram, mostrando vilazodona diferencias de hasta 4 puntos menos la escala MADRS luego de 12 semanas de tratamiento. Sin embargo, la población evaluada fue muy pequeña (12 sujetos por antidepresivo), no se puede emitir conclusiones con este estudio.

Vilazodona podría presentarse como un potencial antidepresivo en pacientes no respondedores a los esquemas convencionales de tratamiento para TDM, Rele et al., 2015, demostraron mejoras significativas después de administrar 40 mg/día por 8 semanas a pacientes que previamente no obtuvieron éxitos con tratamientos ISRS o IRSN, el estudio presenta un intervalo de confianza del 80%. Hacen falta más estudios que aborden el tratamiento de TDM en pacientes no respondedores a terapia convencional para poder emitir resultados más concluyentes.

3.2 Seguridad

Las reacciones adversas se reportaron en nueve de los once estudios inicialmente seleccionados Tabla 6.

Número de estudio/ Evento adverso registrado	Croft., et al., 2014	Matews et al., 2015	Rele et al., 2015	Grant et al., 2017	Kudyar et al., 2018	Durgman et al., 2018	Bathla & Anjum, 2020	Kadam et al., 2020	Sinha et al., 2021	Ankushe et al., 2022	Kumar et al., 2023
Diarrea (%)	16,33	26,26	8,33	1,40	-	29,56	No reporta	-	Reporte de 57 EA sin detalle de su naturaleza	21,73	34,61
Náusea (%)	12,40	21,73	16,66	-	18,00	24		11,76		65,21	-
Vómito (%)	-	5,21	-	-	-	3,98		-		-	-
Dolor de cabeza (%)	4,72	14,43	-	-	4,00	14,03		17,64		-	-
Mareo (%)	3,54	6,26	-	-	6,00	9,55		-		-	-
Sequedad de la boca (%)	-	7,13	-	1,40	10,00	4,81		-		-	-
Aumento de peso (%)	-	-	91,66	-	-	3,90		-		-	-
Insomnio (%)	2,95	6,08	-	-	10,00	5,98		-		2,17	-
Fatiga (%)	-	3,82	-	-	-	4,56		-		-	-
Somnolencia (%)	-	4,34	-	-	-	4,90		-		-	-
Infección del tracto respiratorio superior (%)	1,96	1,91	-	-	-	5,81		-		-	-
Nasofaringitis (%)	-	4,34	-	-	-	7,30		-		-	-
Inquietud (%)	-	-	-	-	10,00	-		-		6,52	-
Sueños anormales (%)	-	-	-	-	-	3,82		-		-	-
Palpitaciones (%)	-	-	-	-	10,00	-		-		-	-
Disminución de libido (%) ^a	-	1,91	-	-	-	-		-		-	-
Incremento de libido (%) ^a	-	0,17	-	-	-	-		-		-	-
Anorgasmia (%) ^a	-	0,34	-	-	-	-		-		-	-
Disfunción eréctil (%) ^a	1,18	0,52	-	-	-	-		-		-	-
Eyacuación retardada (%) ^a	-	0,52	-	-	-	-		-		-	-
Disfunción sexual (%) ^a	-	0,17	-	-	2,00	-		-		-	-
Hipotensión ortostática (%)	2,55	-	-	-	-	-		-		-	-
Diverticulitis (%)	-	0,17	-	-	-	-		-		-	-
Ideación suicida (%) ^b	-	0,17	-	-	-	17,77 ^c		-		-	-
Conducta suicida (%) ^b	-	-	-	-	-	0,83		-		-	-

Tabla 6. Reacciones adversas reportadas dentro de los estudios incluidos. EA: Evento adverso; ^a Evento adverso relacionado con la función sexual; ^b Eventos adversos graves ^cReporte durante etiqueta abierta con vilazodona 40mg/día durante 20 semanas en la categoría menos grave, “deseo de estar muerto” según Durgman et al., 2018.

Los eventos adversos recopilados y agrupados *Fig. 3* mostraron una frecuencia total de 2765 EA entre los 9 estudios que reportaron perfil de seguridad de vilazodona. De este total de EA la diarrea 22,24% y náuseas 19,31% fueron los más frecuentes, *Croft et al., 2014 y Matews et al., 2015* reportan que son de naturaleza transitoria y de corta duración. Y las menos frecuentes reportadas son las relacionadas con la función sexual, llegando ser menores al 1%.

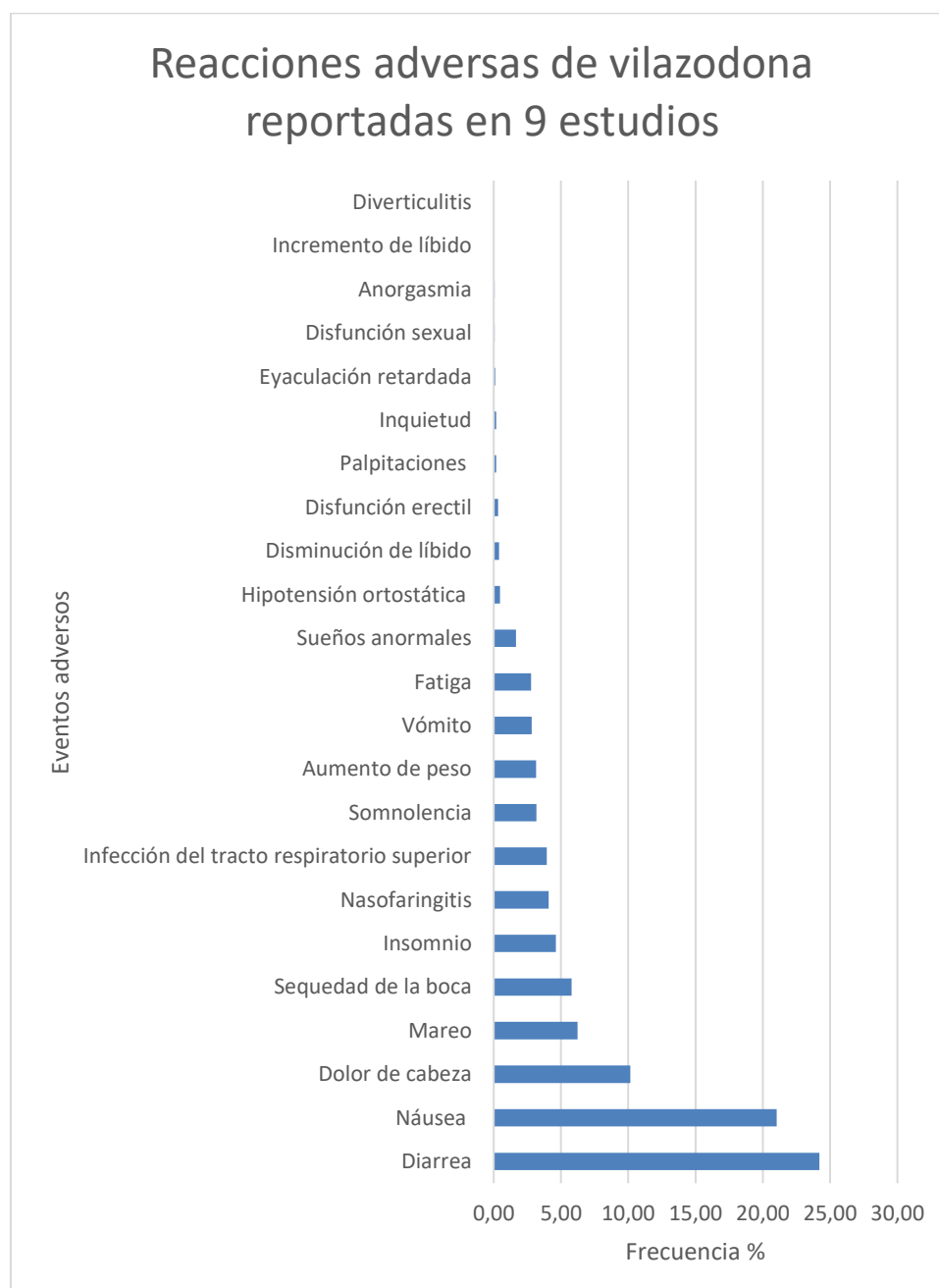


Fig. 3. Reporte de reacciones adversas de vilazodona, datos agrupados de nueve estudios de menor a mayor frecuencia. Número total de pacientes que presentaron EA, datos agrupados n=2550. EA presentados en la Tabla 6.

De acuerdo a la revisión de Carvalho et al., 2016 se discute sobre los EA relacionados con el tracto gastrointestinal son los más frecuentes de los ISRS y los IRSN, debido a que la serotonina tiene un rol importante en la regulación motora y sensorial en el tracto gastrointestinal, por esta razón todos los medicamentos que actúan a nivel de los receptores de serotonina o sobre sus niveles, pueden llegar a afectar la motilidad gastrointestinal, así mismo los fármacos serotoninérgicos que actúan sobre los receptores 5-HT₃ llegan a producir náuseas y vómitos. Sugiriendo precaución de con la toma conjunta con antiinflamatorios no esteroideos (AINEs). Esto explica la elevada frecuencia de EA de vilazodona a nivel del tracto gastrointestinal *Tabla.6 y Fig. 3*. Mathews et al., 2015 dice que estos EA son de duración corta y se resuelven con el tiempo. Por otro lado, reportó en el estudio Rele et al., 2015 que parecen ser mejor toleradas dosis iniciales de vilazodona de 10 o 20 mg/día que un comienzo directo con 40 mg/día y los efectos adversos son leves. Como solución a la intolerancia presentada al iniciar con una dosis de 40 mg/día, en este ensayo se redujo la dosis a la mitad, sin afectar el efecto terapéutico deseado.

En el estudio de Durgham et al., 2018, se llevó a cabo un ensayo clínico controlado, aleatorio y doble ciego durante un total de 48 semanas, divididas en 20 semanas de ensayo abierto seguidas de 28 semanas de ensayo doble ciego. En este ensayo vilazodona fue bien tolerada y los efectos adversos más frecuentes reportados fueron náuseas, dolor de cabeza y mareos, los cuales fueron descritos como leves por los autores y no afectaron significativamente la adherencia al tratamiento, por tanto, las tasas de abandono fueron bajas. En particular, desde la semana 20 hasta la semana 48 del tratamiento, la mayoría de los efectos adversos reportados disminuyeron considerablemente, mientras que la incidencia de nuevos eventos adversos fue mínima. Dentro de este mismo estudio se reporta las reacciones adversas relacionadas con la ideación suicida tanto dentro del periodo de etiqueta abierta y estabilización con vilazodona 40mg/día (20 semanas), categorizando por niveles: “menos grave (deseo estar muerto), grave y severo (Ideación suicida activa con un plan e intención específicos)” reportando un 17,8% de los pacientes en la condición “menos grave”, por lo que parte de este EA puede ser dado como parte del cuadro causado por el TDM que transitan los pacientes, contrastando con el estudio post hoc de datos agrupados de siete ensayos a corto plazo (8 o 10 semanas), doble ciego, controlados con placebo de los autores Thase et al., 2017, que indican que se encontró que la vilazodona tiene efectos similares o menores sobre los eventos relacionados con el suicidio que el placebo, explicando que la tasa de EA de esta naturaleza pueden estar directamente relacionados con el cuadro depresivo del paciente.

Si se habla de tolerabilidad, las tasas de abandono de vilazodona fueron relativamente bajas siendo únicamente reportadas en los ensayos de Croft., et al., 2014; Matews et al., 2015 y Durgman et al., 2018 y de baja incidencia, y Shubhadeep, et al, 2021, no reportaron eventos adversos graves ni la interrupción del tratamiento por eventos adversos tras 8 semanas de administración de vilazodona versus escitalopram y placebo, concluyendo en que ambos medicamentos presentan un buen perfil de seguridad, esto se puede corroborar dentro del metanálisis en red de Kishi et al., 2023 donde compara la tolerancia de amitriptilina, bupropión, citalopram, desvenlafaxina, duloxetine, escitalopram, fluoxetine, fluvoxamina, levomilnacipran, milnacipran, mirtazapina, nefazodona, paroxetine, reboxetina, sertralina, tianeptina, venlafaxina, vortioxetina y vilazodona en dosis de mantenimiento, observándose que a largo plazo vilazodona es bien tolerado con una tasa de abandono del 1,444% mientras que mirtazapina (5,538 %), sertralina (4,447 %) y bupropión (4,36%) se describen elevadas tasas de abandono en un IC 95%.

Por otro lado, la relevancia de los EA relacionados con la función sexual es importante, ya que generalmente es causal de las tasas de abandono. Relé et al., 2015, evidencian la mejora asociada a vilazodona en la función sexual, de igual manera los autores Bathla & Anjum, 2020, evalúan también la función sexual con la escala ASEX, comparando los resultados de vilazodona frente a sertralina en este aspecto demostrando una mejora e influencia positiva de vilazodona sobre los síntomas relacionados con la función sexual *Tabla 7*.

Media de las puntuaciones escala ASEX				
Autores	Intervención/Semanas	Vilazodona		<i>p value</i>
Relé et al., 2015	Semana 0	17,5		<0,01* ^a
	Semana 8	15,9		
	Intervención/Semanas	Vilazodona	Sertralina	<i>p value</i>
Bathla & Anjum, 2020	Semana 0	17,13	16,50	0,000*** ^b
	Semana 12	11,77	19,37	

*Tabla 7. Resultados comparativos de escala ASEX en diferentes estudios. *p value<0,01-estadísticamente significativo; ***p value<0,0001-estadísticamente significativo. ^a diferencia estadística entre semana pre-intervención al tratamiento vs post-intervención; ^b Diferencia estadística comparativa entre vilazodona vs sertralina.*

Una revisión sistemática realizada por Tarchi et al., 2023, reporta los efectos adversos relacionados con la función sexual de los ISRS y los inhibidores de la recaptación de noradrenalina y serotonina (IRNS) tales como la pérdida de libido y la disfunción eréctil, reportados en estudios previos. Esta revisión muestra que los pacientes que experimentan estos efectos adversos tienen una alta tasa de abandono del tratamiento. Al ser los ISRS el tratamiento de primera elección para los trastornos depresivos y de ansiedad; son de elevada frecuencia sus EA como la pérdida de libido y la disfunción sexual, es una de las razones por

las cuales los pacientes la interrumpen la terapia. En base a la información proporcionada por los estudios de Relé et al., 2015 y Bathla & Anjum 2020, (Tabla. 7) el uso de vilazodona, en relación con la mejora de la función sexual, representa un punto de partida para futuras investigaciones en este ámbito.

3.3 Limitaciones

Las limitantes del presente trabajo se dieron especialmente en la evaluación e implementación de estudios que no fueron de libre acceso. Además, a consecuencia de la pandemia de 2020 muchas de estas investigaciones se frenaron para poder evaluar la eficacia y seguridad de vilazodona y otros fármacos. Por lo que faltan estudios que se centren en la seguridad y eficacia que ofrece vilazodona frente a otros anti.depresivos y que la evalúen por períodos de tiempo más prolongados y en poblaciones más representativas. Al revisar el perfil de seguridad de vilazodona se requieren otros estudios que comparen los efectos adversos frente a citalopram, escitalopram o amitriptilina en al menos 8 semanas de tratamiento, para evaluar la aparición y tolerancia de vilazodona frente a los diferentes grupos de antidepresivos.

4. Conclusiones y recomendaciones

4.1 Conclusiones

- El tratamiento de vilazodona es superior frente a placebo.
- Los eventos adversos más frecuentes durante el tratamiento con vilazodona en pacientes con TDM fueron náuseas y vómitos, y son de carácter transitorio.
- La tasa de eventos adversos relacionadas con el aumento de peso y disfunción sexual son bajas para vilazodona.
- Vilazodona durante el tratamiento a largo plazo en pacientes con TDM en un estudio de 50 semanas resultó ser segura y bien tolerada, no obstante, se requieren más ensayos de este tipo para evaluar la seguridad del tratamiento en tiempos prolongados.

4.2 Recomendaciones

- Tras el análisis de datos disponibles se requieren estudios con mayor proporción de participantes y por ende mayor potencia, para poder comparar la eficacia y seguridad de vilazodona frente a otros antidepresivos.
- Tras encontrar pocos estudios concluyentes sobre la seguridad y eficacia de vilazodona se considera profundizar su investigación mediante otras revisiones sistemáticas.
- Finalmente, es importante considerar la ampliación de información sobre las nuevas líneas de tratamiento para la depresión ya que las cifras de pacientes resistentes a las líneas farmacológicas de primera línea van en ascenso.

REFERENCIAS

- Ankushe, R. D., Deshmukh, V. S., Chepure, A. H., & Jaju, J. B. (2022). A COMPARATIVE STUDY OF EFFICACY, SAFETY, AND ONSET OF ACTION OF VILAZODONE WITH ESCITALOPRAM IN PATIENTS OF MAJOR DEPRESSIVE DISORDER AT TERTIARY CARE HOSPITAL. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 113-117. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2022.v15i9.44812>
- Arnaud AM, Brister TS, Duckworth K, Foxworth P, Fulwider T, Suthoff ED, Werneburg B, Aleksanderek I, Reinhart ML. Impact of Major Depressive Disorder on Comorbidities: A Systematic Literature Review. *J Clin Psychiatry*. 2022 Oct 19;83(6):21r14328. doi: 10.4088/JCP.21r14328. PMID: 36264099.
- Asociación Estadounidense de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Quinta edición. Washington, DC: Asociación Estadounidense de Psiquiatría; 2017
- Bathla, M., & Anjum, S. (2020). A 12-week prospective randomized controlled comparative trial of vilazodone and sertraline in Indian patients with depression. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(1), 10. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_618_18
- Blier P, Ward NM. Is there a role for 5-HT_{1A} agonists in the treatment of depression? *Biol Psychiatry* 2003;53:193–203.
- Busner, J. & Targum, S. (2007). The Clinical Global Impressions Scale applying a research tool in clinical practice. *Psychiatry (Edgmont)*. Jul;4(7):28-37. PMID: 20526405; PMCID: PMC2880930.
- Carneiro, A., Fernandes, F. & Moreno, R. (2015) Hamilton depression rating scale and montgomery-asberg depression rating scale in depressed and bipolar I patients: psychometric properties in a Brazilian sample. *Health Qual Life Outcomes*. Apr 2; 13:42. doi: 10.1186/s12955-015-0235-3. PMID: 25889742; PMCID: PMC4391145.
- Chauhan M, Parry R, Bobo WV. Vilazodone for Major Depression in Adults: Pharmacological Profile and an Updated Review for Clinical Practice. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2022 Jun 14;18:1175-1193. doi: 10.2147/NDT.S279342. PMID: 35726313; PMCID: PMC9206504.
- Citrome L, Gommoll CP, Tang X, Nunez R, Mathews M. (2015). Evaluating the efficacy of vilazodone in achieving remission in patients with major depressive disorder: post-hoc analyses of a phase IV trial. *Int Clin Psychopharmacol*. 2015 Mar;30(2):75-81. doi: 10.1097/YIC.0000000000000056. PMID: 25396353; PMCID: PMC4314104.

- Citrome L. (2012) Vilazodone for major depressive disorder: a systematic review of the efficacy and safety profile for this newly approved antidepressant - what is the number needed to treat, number needed to harm and likelihood to be helped or harmed? *Int J Clin Pract.* 2012 Apr;66(4):356-68. doi: 10.1111/j.1742-1241.2011.02885.x. Epub 2012 Jan 29. PMID: 22284853.
- Croft, H. A., Pomara, N., Gommoll, C., Chen, D., Nunez, R., & Mathews, M. (2014). Efficacy and Safety of Vilazodone in Major Depressive Disorder: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 75(11), e1291-e1298. <https://doi.org/10.4088/JCP.14m08992>
- Durgam, S., Gommoll, C., Migliore, R., Chen, C., Chang, C.-T., Aguirre, M., & Thase, M. E. (2018). Relapse prevention in adults with major depressive disorder treated with vilazodone: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 33(6), 304-311. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000236>
- Gałecki, P., Samochowiec, J., Mikułowska, M., & Szulc, A. (2022). Treatment-Resistant Depression in Poland-Epidemiology and Treatment. *Journal of clinical medicine*, 11(3), 480. <https://doi.org/10.3390/jcm11030480>
- Grant, J. E., Redden, S. A., & Leppink, E. W. (2017). Double-blind switch study of vilazodone in the treatment of major depressive disorder: *International Clinical Psychopharmacology*, 32(3), 121-126. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000166>
- Hellerstein, D. J., & Flaxer, J. (2015). Vilazodone for the treatment of major depressive disorder: an evidence-based review of its place in therapy. *Core evidence*, 10, 49–62. <https://doi.org/10.2147/CE.S54075>
- Kadam, R., Sontakke, S., Tiple, P., Motghare, V., Bajait, C., & Kalikar, M. (2020). Comparative evaluation of efficacy and tolerability of vilazodone, escitalopram, and amitriptyline in patients of major depressive disorder: A randomized, parallel, open-label clinical study. *Indian Journal of Pharmacology*, 52(2), 79. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_441_18
- Kautzky, A., Baldinger-Melich, P., Kranz, G. S., Vanicek, T., Souery, D., Montgomery, S., ... & Kasper, S. (2017). A new prediction model for evaluating treatment-resistant depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 78(2), 13579.
- Khan A, Cutler AJ, Kajdasz DK, Gallipoli S, Athanasiou M, Robinson DS, Whalen H, Reed CR (2011) A randomized, double-blind, placebo-controlled, 8-week study of vilazodone, a

- serotonergic agent for the treatment of major depressive disorder. *J Clin Psychiatry*. 2011 Apr;72(4):441-7. doi: 10.4088/JCP.10m06596. PMID: 21527122.
- Khan, A., Sambunaris, A., Edwards, J., Ruth, A., & Robinson, D. S. (2014). Vilazodone in the treatment of major depressive disorder: Efficacy across symptoms and severity of depression. *International Clinical Psychopharmacology*, 29(2), 86-92. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000016>
- Kudiyar, P., Gupta, B., Khajuria, V., & Banal, R. (2018). Comparison of efficacy and safety of escitalopram and vilazodone in major depressive disorder. *National Journal of Physiology, Pharmacy and Pharmacology*, 8(9), 1147. <https://doi.org/10.5455/njppp.2018.8.0412120042018>
- Kumar, P. N. S., Suresh, R., & Menon, V. (2023). An Open-Label Rater-Blinded Randomized Trial of Vilazodone versus Escitalopram in Major Depression. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 45(1), 19-25. <https://doi.org/10.1177/02537176221127162>
- Li, Z., Ruan, M., Chen, J., & Fang, Y. (2021). Major depressive disorder: advances in neuroscience research and translational applications. *Neuroscience bulletin*, 37, 863-880.
- López-Echeverri, Y. P., Cardona-Londoño, K. J., Garcia-Aguirre, J. F., & Orrego-Cardozo, M. (2023). Effects of serotonin transporter and receptor polymorphisms on depression. *Revista Colombiana de psiquiatria (English ed.)*.
- M., Müller et al. "Differentiating moderate and severe depression using the Montgomery–Asberg depression rating scale (MADRS)". In: *Journal of Affective Disorders* 77.3 (2003), pp. 255–260. issn: 0165-0327. doi: [https://doi.org/10.1016/S0165-0327\(02\)00120-9](https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00120-9). url: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0165032702001209>.
- Mathews, M., Gommoll, C., Chen, D., Nunez, R., & Khan, A. (2015). Efficacy and safety of vilazodone 20 and 40 mg in major depressive disorder: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *International Clinical Psychopharmacology*, 30(2), 67-74. <https://doi.org/10.1097/YIC.0000000000000057>
- Ménard, C., Hodes, G. E., & Russo, S. J. (2016). Pathogenesis of depression: Insights from human and rodent studies. *Neuroscience*, 321, 138-162
- Organización Mundial de la Salud. Depresión y otros trastornos mentales comunes: estimaciones de salud mundial. Organización Mundial de la Salud; Ginebra, Suiza: 2017.

- Orsolini L, Pompili S, Tempia Valenta S, Salvi V, Volpe U. C-Reactive Protein as a Biomarker for Major Depressive Disorder? *Int J Mol Sci.* 2022 Jan 30;23(3):1616. doi: 10.3390/ijms23031616. PMID: 35163538; PMCID: PMC8836046.
- Pandarakalam JP. Challenges of Treatment-resistant Depression. *Psychiatr Danub.* 2018 Sep;30(3):273-284. doi: 10.24869/psyd.2018.273. PMID: 30267518.
- Papakostas GI, Thase ME, Fava M, Nelson JC, Shelton RC. Are antidepressant drugs that combine serotonergic and noradrenergic mechanisms of action more effective than the selective serotonin reuptake inhibitors in treating major depressive disorder? A meta-analysis of studies of newer agents. *Biol Psychiatry* 2007;62:1217–1227.
- Park, L. T., & Zarate, C. A., Jr (2019). Depression in the Primary Care Setting. *The New England journal of medicine*, 380(6), 559–568. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1712493>
- Pérez Esparza, R. (2017). Tratamiento farmacológico de la depresión: actualidades y futuras direcciones. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 60(5), 7-16.
- Quintero, E. T., Acero, A., León, M., Zuleta, M. L., Fernández, V. P., Charry, D., ... & Pimentel, J. (2022). Ketamina para la depresión refractaria: una revisión exploratoria. *Actas españolas de psiquiatría*, 50(3), 144-159.
- Rele, S., Millet, R., Kim, S., Paik, J.-W., Kim, S., Masand, P. S., & Patkar, A. A. (2015). An 8-Week Randomized, Double-Blind Trial Comparing Efficacy, Safety, and Tolerability of 3 Vilazodone Dose-Initiation Strategies Following Switch From SSRIs and SNRIs in Major Depressive Disorder. *The Primary Care Companion For CNS Disorders*. <https://doi.org/10.4088/PCC.14m01734>
- Rhee, T. G., Shim, S. R., Forester, B. P., Nierenberg, A. A., McIntyre, R. S., Papakostas, G. I., Krystal, J. H., Sanacora, G., & Wilkinson, S. T. (2022). Efficacy and Safety of Ketamine vs Electroconvulsive Therapy Among Patients With Major Depressive Episode: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA psychiatry*, 79(12), 1162–1172. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.335>
- Rickels K, Athanasiou M, Robinson DS, Gibertini M, Whalen H, Reed CR (2009). Evidencia de eficacia y tolerabilidad de la vilazodona en el Tratamiento del trastorno depresivo mayor: Aleatorizado, doble ciego, ensayo controlado con placebo. *J Clin Psychiatry* 2009;70:326-33
- Sahli ZT, Banerjee P, Tarazi FI. Los efectos preclínicos y clínicos de la vilazodona para el tratamiento del trastorno depresivo mayor . Opinión de expertos sobre descubrimiento de medicamentos . 2016; 11 (5) : 515–523. doi: 10.1517/17460441.2016.1160051

- Sharman M., S., Chodick, G., Gelerstein, S., Barit, N., Shalev, V., & Stein-Reisner, O. (2022). Epidemiology of treatment resistant depression among major depressive disorder patients in Israel. *BMC psychiatry*, 22(1), 541. <https://doi.org/10.1186/s12888-022-04184-8>
- Shubhadeep, S., Chary, S., Thakur, P., Talluri, L., Reddy, M., Verma, K. K., Saha, P., Gupta, V. B., Ramaiah, K. A., & Khanum, S. Z. (2021). A Phase III Prospective Active and Placebo-Controlled Randomized Trial of Vilazodone in the Treatment of Major Depressive Disorder. *Cureus*, 13(7), e16689. <https://doi.org/10.7759/cureus.16689>
- Stewart JW, McGrath PJ, Blondeau C, Deliyannides DA, Hellerstein D, Norris S (2014).. Terapia antidepresiva combinada para el trastorno depresivo mayor: velocidad y probabilidad de remisión *J Psychiatr Res*. 2014;52:7–14
- Sussman N. Depression and painful physical symptoms. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2003;5:19–26.
- Thase, M. E., Edwards, J., Durgam, S., Chen, C., Chang, C. T., Mathews, M., & Gommoll, C. P. (2017). Effects of vilazodone on suicidal ideation and behavior in adults with major depressive disorder or generalized anxiety disorder: post-hoc analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled trials. *International clinical psychopharmacology*, 32(5), 281-288.
- Vélez, C., Barrera, C., Benito, A., Figueroa, M., & Franco, S. (2016). Study of depressive symptoms according to Zung's self-rating scale on men deprived of freedom in a city of Colombia. *Revista Española de Sanidad Penitenciaria*, 18(2), 43-48. Recuperado en 10 de julio de 2024, de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1575-06202016000200002&lng=es&tlng=en.
- Zhou, ZY, Sun, S., Chopra, P., Zhong, Y., Totev, T. y Signorovitch, J. (2015). Uso de recursos sanitarios y costes de la vilazodona y otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina en el tratamiento del trastorno depresivo mayor. *Journal of Medical Economics* , 18 (11), 919–929. <https://doi.org/10.3111/13696998.2015.1061534>

Anexos

ITEMS	Croft., et al., 2014	Matews et al., 2015	Rele et al., 2015	Grant et al., 2017	Kudyar et al., 2018	Durghm an et al., 2018	Bathla & Anjum, 2020	Kadam et al., 2020	Shubhad eep et al., 2021	Ankushe et al., 2022	Kumar et al., 2023
El estudio es aleatorizado (*)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
El esquema de aleatorización se describe (*)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
El estudio es doble ciego (*)	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
Se describe el método de ciego y es apropiado (**)	1	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0
Se describen los retiros de individuos (*)	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Puntuación	4	4	5	5	3	5	3	3	3	3	3

Anexo A. Evaluación de la calidad de los estudios incluidos-Escala Jadad. (*) Si (1) No (0) (**) Si (1) No (-1). ≥ 3 Estudio de calidad adecuada. ≤ 2 Estudio de baja calidad