



Pontificia Universidad  
Católica del Ecuador

1

Facultad de Medicina

Carrera de Medicina

DERIVADOS DE LA ALOPREGNANOLONA, BREXANOLONA Y  
ZURANOLONA EN COMPARACIÓN CON LA TERAPIA COGNITIVO  
CONDUCTUAL EN EL TRATAMIENTO PARA LA DEPRESIÓN POST  
PARTO: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA 2024

Trabajo de titulación previo a obtener el título de Médico General

Carla Paola Pujota Paredes

Directora

Dra. Carmen Elena Cabezas Escobar

Quito -Ecuador

2025

## **DEDICATORIA**

Dedico este proyecto, a mi mayor motivación: mi madre, Cecilia Paredes. También a mi padre, Patricio Pujota, quien me cuida desde el cielo. A mi hermana, María Fernanda, por su inquebrantable apoyo, y a mi sobrino, Alejandro, quien siempre ha sido una luz en mi camino y a toda mi familia y amigos que han hecho que este sueño pueda ser cumplido.

## AGRADECIMIENTO

Quiero agradecer a mi familia, especialmente a mi madre, Cecilia, quien ha sido mi mayor sostén y apoyo desde el inicio de mi carrera, nunca dudó en brindarme su amor incondicional ni en hacer sacrificios para verme cumplir mi sueño. A mi padre, Patricio, aunque no esté presente físicamente, vive en mi corazón y en mi alma. Él ha sido mi guía, mi fortaleza y mi inspiración a lo largo de estos seis años. Lo extraño cada día, y este triunfo va dedicado a él.

A mi hermana, María Fernanda, porque sin ella no sé qué habría hecho. Tomó roles que quizá no le correspondían y siempre estuvo ahí para ayudarme en todo lo posible. Fue quien me compró mi primer uniforme y quien, además, me dio el mejor regalo: mi sobrino Alejandro quien, a pesar de su corta edad, ha sido mi pequeño compañero de estudio, escuchando a su tía hablar desde la anatomía de básica del cuerpo humano hasta la fisiopatología de cualquier enfermedad.

A mis amigas Heidi, Caro, Emi, Mile, Kari y Andre, quienes desde el momento en que decidí sentarme a su lado para discutir en ABP se convirtieron en un pilar fundamental en mi vida y desde ese momento no estoy sola. Su apoyo ha sido incondicional a lo largo de toda la carrera. Y a los amigos que hice durante el internado, especialmente a Pedrito, porque el apoyo sincero puede venir incluso de alguien a quien acabas de conocer.

Finalmente, pero no menos importante, a mi directora, la Dra. Carmen Elena, quien no solo ha sido una excelente docente, sino también una persona de gran calidad humana. Su apoyo y comprensión han sido una fuente constante de motivación para mí.

Y recuerden que los sueños si se cumplen y que este logro no solo es mío sino de todos ustedes.

## TABLA DE CONTENIDO

DEDICATORIA.....	2
AGRADECIMIENTO.....	3
ÍNDICE DE TABLAS.....	6
ÍNDICE DE FIGURAS.....	6
ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	7
RESUMEN.....	8
ABSTRACT.....	10
INTRODUCCIÓN.....	12
JUSTIFICACIÓN.....	14
OBJETIVOS.....	15
Objetivo General:.....	15
Objetivos Específicos:.....	15
MARCO TEÓRICO.....	16
MARCO METODOLÓGICO.....	23
Pregunta de investigación.....	23
Pregunta PICO.....	23
Criterios de elegibilidad.....	23
Criterios de inclusión.....	23
Criterios de exclusión.....	23
Fuentes de información.....	24
Estrategia de Búsqueda.....	24
Proceso de selección.....	24
Proceso de extracción de datos.....	25
Lista de datos.....	25
Evaluación de riesgo de sesgo.....	25
RESULTADOS.....	25
Eficacia de los derivados de la alopregnanolona y la terapia cognitivo conductual.....	33
DISCUSIÓN.....	38
Eficacia y rapidez de acción.....	38
Seguridad y efectos adversos.....	39
Accesibilidad y adherencia.....	40

Implicaciones clínicas y futuras investigaciones .....	41
LIMITACIONES.....	42
CONCLUSIONES.....	43
RECOMENDACIONES.....	45
OTRA INFORMACIÓN .....	46
Financiación .....	46
Conflicto de intereses y Consideraciones éticas .....	46
Disponibilidad de datos .....	46
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	47
ANEXOS.....	53

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1 Criterios DSM V para depresión post parto .....</b>	<b>17</b>
<b>Tabla 2 Factores de riesgo .....</b>	<b>18</b>
<b>Tabla 3 Resumen de los estudios seleccionados .....</b>	<b>28</b>
<b>Tabla 4 Resumen de los resultados .....</b>	<b>30</b>

## ÍNDICE DE FIGURAS

<b>Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA.....</b>	<b>26</b>
<b>Figura 2 Grafico de riesgo de sesgo .....</b>	<b>33</b>
<b>Figura 3 Resumen de riesgo de sesgo .....</b>	<b>33</b>

## ÍNDICE DE ABREVIATURAS

DPP: Depresión postparto

TCC: Terapia cognitivo conductual

BRX: Brexanolona

ZRN: Zuranolona

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CHARMS: Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies

HAM-D: Escala de Calificación de Depresión de Hamilton de 17 ítems

MADRS: Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg

EPDS: Escala de Depresión de Post-Parto de Edinburgh

HAM-A: Escala de valoración de la ansiedad de Hamilton

LSM: Least Squares Mean - Cambio de la media de mínimos cuadrados

## RESUMEN

**Introducción:** La depresión postparto es un trastorno del ánimo, puede estar desencadenado por factores sociales, psicológicos y hormonales. Tiene un gran impacto en la calidad de vida de la madre y el bebé. Las opciones de tratamiento incluyen fármacos como la Brexanolona y la Zuranolona; y la terapia cognitivo conductual la cual está enfocada en modificar pensamientos negativos, ambos buscan mejorar el bienestar materno y el vínculo madre-hijo.

**Objetivos:** El objetivo general del estudio es analizar la eficacia de los derivados de la alopregnanolona (brexanolona y zuranolona) en comparación con la terapia cognitivo-conductual (TCC) en el tratamiento de la depresión postparto, mientras que los objetivos específicos son identificar estudios sobre la eficacia clínica de brexanolona, zuranolona y la TCC en el tratamiento de la depresión postparto; y comparar la eficacia de ambas estrategias terapéuticas para este diagnóstico.

**Métodos:** Se llevó a cabo una revisión sistemática siguiendo la guía PRISMA 2020, con el objetivo de evaluar la eficacia clínica de los derivados de la alopregnanolona y la terapia cognitivo-conductual en el tratamiento de la DPP. Para ello, se definieron criterios de inclusión y exclusión, y se diseñó una estrategia de búsqueda en bases de datos científicas como PubMed, Cochrane, Google Scholar y OVID. Los estudios seleccionados fueron evaluados utilizando herramientas para el análisis del riesgo de sesgo, específicamente Revman. Además, se extrajeron datos clave para realizar un análisis comparativo.

**Resultados:** Se recuperó un total de 1109 artículos de los cuales se incluyeron en este estudio 6 una vez que se revisaron a profundidad, el análisis detallado de cada uno de los artículos se muestra en una tabla.

**Conclusión:** Los derivados de la alopregnanolona como la TCC representan opciones viables para el tratamiento de la DPP, cada una con ventajas y limitaciones. La elección del tratamiento debe basarse en la gravedad de los síntomas, la necesidad de una respuesta rápida, la seguridad y la accesibilidad para la paciente.

**Palabras clave:** Depresión posparto, Brexanolona, Zuranolona, Derivados de la alopregnanolona, Terapia cognitivo-conductual, Tratamiento de la depresión, Eficacia

## ABSTRACT

**Introduction:** Postpartum depression is a mood disorder that can be triggered by social, psychological, and hormonal factors. It has a significant impact on the quality of life of both the mother and the baby. Treatment options include drugs such as Brexanolone and Zuranolone, as well as cognitive-behavioral therapy (CBT), which focuses on modifying negative thoughts. Both approaches aim to improve maternal well-being and the mother-child bond.

**Objectives:** The general objective of this study is to analyze the efficacy of allopregnanolone derivatives (Brexanolone and Zuranolone) compared to cognitive-behavioral therapy (CBT) in the treatment of postpartum depression. The specific objectives are to identify studies on the clinical efficacy of Brexanolone, Zuranolone, and CBT in the treatment of postpartum depression and to compare the effectiveness of both therapeutic strategies for this diagnosis.

**Methods:** A systematic review was conducted following the PRISMA 2020 guidelines to evaluate the clinical efficacy of allopregnanolone derivatives and cognitive-behavioral therapy in the treatment of postpartum depression. Inclusion and exclusion criteria were defined, and a search strategy was designed for scientific databases such as PubMed, Cochrane, Google Scholar, and OVID. The selected studies were assessed using tools for bias risk analysis, specifically RevMan. Additionally, key data were extracted for comparative analysis.

**Results:** A total of 1,109 articles were retrieved, of which six were included in this study after an in-depth review. A detailed analysis of each article is presented in a table.

**Conclusion:** Allopregnanolone derivatives and CBT represent viable options for the treatment of postpartum depression, each with its own advantages and limitations. The choice of treatment should be based on the severity of symptoms, the need for a rapid response, safety, and accessibility for the patient.

**Keywords:** Postpartum depression, Brexanolone, Zuranolone, Allopregnanolone derivatives, Cognitive-behavioral therapy, Depression treatment, Efficacy.

## INTRODUCCIÓN

La depresión postparto (DPP) es un trastorno de salud mental que afecta a una proporción significativa de mujeres después del parto, con una prevalencia estimada entre el 10 % y el 15 % a nivel mundial. Este trastorno no solo tiene repercusiones importantes en la salud de la madre, sino también en el desarrollo emocional y cognitivo del lactante, así como en el bienestar general de la familia. A pesar de su alta prevalencia y su impacto negativo, la DPP a menudo permanece sin diagnosticar y sin tratar, lo que subraya la necesidad de enfoques terapéuticos eficaces y accesibles. (Brummelte & Galea, 2016).

Tradicionalmente, el tratamiento de la DPP se ha centrado en una combinación de intervenciones farmacológicas y psicológicas. Entre las terapias psicológicas, la terapia cognitivo-conductual (TCC) ha demostrado ser una de las más efectivas, gracias a su enfoque en la identificación y modificación de patrones de pensamiento y comportamiento negativos. (Sockol, 2015). Por otro lado, en los últimos años, se han desarrollado nuevas opciones farmacológicas, como los derivados de la alopregnanolona, que incluyen la brexanolona y la zuranolona. Estos fármacos representan un avance significativo en el tratamiento de la DPP debido a su mecanismo de acción rápido y su perfil farmacocinético innovador.

La brexanolona, aprobada en 2019 por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), fue el primer medicamento específicamente diseñado para tratar la DPP. (Van Niel & Payne, 2020). La zuranolona, por su parte, es un fármaco oral de investigación que también ha mostrado resultados prometedores en ensayos clínicos recientes. (Barnes & Nelson, 2023). Sin embargo, a pesar de estos avances, persisten preguntas clave sobre

la comparación de su eficacia y seguridad en relación con terapias psicológicas bien establecidas como la TCC.

En este contexto, es fundamental analizar la evidencia disponible para determinar cuál de estos enfoques terapéuticos ofrece mayores beneficios en el tratamiento de la DPP. Una revisión sistemática permite sintetizar información relevante de estudios previos, identificar áreas de vacío en la literatura y proporcionar recomendaciones basadas en la evidencia para la práctica clínica.

El objetivo principal de esta tesis es analizar y comparar la efectividad y seguridad de los derivados de la alopregnanolona, brexanolona y zuranolona, frente a la terapia cognitivo-conductual en el tratamiento de la depresión posparto, mediante una revisión sistemática de la literatura disponible. Al explorar las fortalezas y limitaciones de cada enfoque, se busca contribuir al desarrollo de estrategias de tratamiento más efectivas y accesibles para las mujeres que enfrentan este trastorno.

## JUSTIFICACIÓN

La depresión post parto es considerada un trastorno del ánimo que afecta aproximadamente al 20% de las mujeres en el primer año después del nacimiento, genera un alto impacto en la vida de la madre y el recién nacido, puede abarcar sintomatología leve como falta de un vínculo emocional con el recién nacido o sintomatología grave como pensar en hacerse daño a sí mismas o a su bebé, o incluso hacerlo. (Walkery et al., 2021).

La brexanolona y la zuranolona son derivados del neuroesteroide endógeno alopregnanolona, han demostrado una actividad antidepresiva significativa en casos de depresión posparto. Este efecto se debe a su capacidad para potenciar alostéricamente la función del receptor GABA A, lo que incrementa la inhibición mediada por GABA. Además, la alopregnanolona contribuye a estabilizar el estado de ánimo al reducir la actividad de las células granulares del giro dentado en respuesta al estrés, favoreciendo así el mantenimiento de comportamientos resilientes. (Luscher et al., 2023).

Se han realizado varios estudios donde se ha demostrado que la TCC ha resuelto favorablemente la DPP y se ha demostrado que tiene una alta efectividad tanto a corto y largo plazo, aunque se presentan barreras como el tiempo y dinero que dificultan la adopción de este tratamiento. (Amani et al., 2021).

Sin embargo, al ser una nueva medicación aprobada persisten dudas sobre su eficacia frente a otros tratamientos como la TCC, lo que limita la adopción de estos medicamentos en la práctica clínica.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo General:**

Analizar la eficacia clínica de los derivados de la alopregnanolona, brexanolona y zuranolona, en el tratamiento de la depresión postparto en comparación con la terapia cognitivo-conductual (TCC).

### **Objetivos Específicos:**

Identificar estudios que establezcan la eficacia clínica de los derivados de la alopregnanolona, brexanolona y zuranolona en el tratamiento para la depresión postparto.

Identificar estudios que establezcan la eficacia clínica de la terapia cognitivo conductual en el tratamiento para la depresión postparto

Establecer cuál de las dos aproximaciones terapéuticas (derivados de la alopregnanolona vs. terapia cognitivo conductual) presenta una mayor eficacia frente al diagnóstico de depresión postparto.

## MARCO TEÓRICO

La depresión postparto es una patología psiquiátrica que se presenta aproximadamente en las 4 semanas posteriores al parto, se caracteriza por tristeza y fatiga persistente, afecta aproximadamente al 10-20% de las puérperas alrededor del mundo, en grupos de riesgo como adolescentes y madres solteras, especialmente en quienes enfrentan un bajo estatus social, escaso nivel educativo, pobreza o desnutrición puede llegar a presentarse en un 26 %. (Cernadas, 2020).

El período de definición de la depresión posparto (DPP) ha ido evolucionando a lo largo del tiempo. Diversos estudios han demostrado que los episodios depresivos suelen comenzar dentro de las cuatro semanas posteriores al parto. No obstante, en la práctica clínica y en otras investigaciones, el período posparto se extiende hasta un año en el caso de la definición propuesta por la OMS. (Kroska & Stowe, 2020). Mientras que en la revisión propuesta para el DSM-5, abarca episodios que comienzan dentro de los seis meses posteriores al parto. Esta modificación responde a la evidencia recopilada por el grupo de trabajo sobre trastornos del estado de ánimo del DSM-5, que señala que los estudios posteriores al DSM-IV han demostrado que el riesgo elevado de depresión tras el parto puede extenderse hasta seis meses. (O'Hara & Mc Cabe, 2013).

Es importante señalar que la depresión posparto se considera un episodio depresivo mayor. Por ello, según la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5), deben tomarse en cuenta los criterios diagnósticos correspondientes, los cuales se detallan en la Tabla 1

**Tabla 1 Criterios DSM V para depresión post parto**

<p><b>A.</b> Cinco (o más) de los siguientes síntomas han estado presentes durante el mismo período de dos semanas y representan un cambio respecto del funcionamiento anterior; al menos uno de los síntomas es (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de interés o placer.</p>
<p>1) Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día, casi todos los días, tal como lo indican los informes subjetivos (p. ej., se siente triste, vacío, desesperanzado) o las observaciones hechas por otros (p. ej., parece lloroso). (NOTA: En niños y adolescentes, puede ser un estado de ánimo irritable).</p>
<p>2) Interés o placer marcadamente disminuido en todas o casi todas las actividades durante la mayor parte del día, casi todos los días (como lo indica el relato subjetivo o la observación).</p>
<p>3) Pérdida de peso significativa sin hacer dieta o aumento de peso (por ejemplo, un cambio de más del 5 % del peso corporal en un mes), o disminución o aumento del apetito casi todos los días. (NOTA: En los niños, considere la posibilidad de no alcanzar el aumento de peso esperado).</p>
<p>4) Insomnio o hipersomnia casi todos los días.</p>
<p>5) Agitación o retraso psicomotor casi todos los días (observable por otros, no meramente sentimientos subjetivos de inquietud o de lentitud).</p>
<p>6) Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.</p>
<p>7) Sentimientos de inutilidad o culpa excesiva o inapropiada (que pueden ser delirantes) casi todos los días (no meramente autorreproche o culpa por estar enfermo).</p>
<p>8) Disminución de la capacidad para pensar o concentrarse, o indecisión, casi todos los días (ya sea según su relato subjetivo o según lo observado por otros).</p>
<p>9) Pensamientos recurrentes sobre la muerte (no sólo miedo a morir), ideación suicida recurrente sin un plan específico, o un intento de suicidio o un plan específico para cometer suicidio.</p>
<p><b>B.</b> Los síntomas causan malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.</p>

C. El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos directos de una sustancia ni a otra condición médica.

**Fuente:** Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, quinta edición (Copyright © 2013)(26)

Los factores de riesgo son condiciones o características que aumentan la probabilidad de desarrollar una enfermedad o trastorno. En el caso de la DPP esta mayormente vinculada a la exposición al estrés crónico o agudo generalmente durante el periodo perinatal (Cornett et al., 2021)., se detallan de mejor manera en la Tabla 2.

**Tabla 2 Factores de riesgo**

<b>Factores biológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Edades extremas durante la gestación</li> <li>● Diabetes gestacional</li> <li>● Hipertensión gestacional, preeclampsia, eclampsia</li> <li>● Complicaciones obstétricas: RPM, parto prematuro, labor de parto prolongado</li> <li>● Disfunción tiroidea</li> </ul>
<b>Factores psicológicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Antecedentes de depresión</li> <li>● Embarazo no deseado</li> <li>● Temperamento difícil del infante.</li> <li>● Baja autoestima</li> </ul>
<b>Factores socioeconómicos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nivel socioeconómico bajo</li> <li>● Agresión física, psicológica o sexual</li> <li>● Falta de red de apoyo</li> <li>● Problemas con la pareja y entorno familiar</li> <li>● Desempleo</li> <li>● Abuso de sustancias</li> </ul>

RPM: Ruptura prematura de membranas

**Fuente:** Herrera E. 2022. Factores de riesgo relacionados con la depresión postparto. Santiago-Sanabria L. 2023. Depresión posparto: prevalencia y factores de riesgo asociados en una muestra de población mexicana.

Las consecuencias de esta enfermedad trascienden a la madre, afectando también al bebé y al entorno social cercano de ambos. Entre los impactos más relevantes se encuentran una menor probabilidad de iniciar la lactancia materna, vínculos deficientes entre madre e hijo y un

mayor riesgo de problemas conductuales, emocionales y cognitivos en los bebés. Además, en casos más graves, pueden surgir síntomas alarmantes como trastornos del sueño, pérdida de apetito, fatiga extrema, dificultades para concentrarse, sentimientos de culpa y, en algunos casos, pensamientos suicidas. (Dominiak., et al 2021).

Por ello, es fundamental un diagnóstico precoz, el cual puede realizarse mediante la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (EPDS), presentada en el Anexo 1. Esta herramienta, compuesta por 10 preguntas, evalúa el estado emocional de la madre durante los últimos siete días. Se recomienda su aplicación universal a todas las madres puérperas un mes después del parto, ya que presenta una sensibilidad y especificidad que oscilan entre el 70 % y el 88 %. (Acuña., et al 2021). Además, los criterios diagnósticos del DSM-5, detallados en la Tabla 1, también pueden utilizarse como referencia para el diagnóstico.

La causa exacta de la depresión posparto (DPP) aún no se conoce, pero se han propuesto mecanismos como la regulación alterada de las vías de respuesta al estrés, en particular del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, así como una disfunción en la señalización del ácido gamma-aminobutírico (GABA), existiendo una conexión funcional entre estas vías. (Meltzer-Brody & Kanes, 2020). Además, el cambio abrupto en las hormonas reproductivas, como el estradiol y la progesterona, tras el parto, puede actuar como un desencadenante en mujeres vulnerables y dar lugar a síntomas depresivos. La oxitocina y la prolactina también cumplen un rol clave en la patogénesis, ya que regulan la lactancia. (Marecki et al., 2023).

Los neuroesteroides, derivados de la progesterona y sintetizados en diversas regiones del cerebro, desempeñan un papel clave en el desarrollo neuronal, la regeneración y la neurotransmisión. Estos compuestos están implicados en diversos trastornos psiquiátricos, como

la depresión, la ansiedad y el trastorno de estrés postraumático. La alopregnanolona (AP), un neuroesteroide derivado de la progesterona, cumple funciones esenciales durante el embarazo, protegiendo el cerebro materno y fetal de los efectos adversos del estrés. Además, previene la secreción prematura de oxitocina, reduciendo el riesgo de parto prematuro, y ejerce una acción neuroprotectora que favorece el desarrollo cerebral fetal. (Minotta-Rivera et al., 2024).

Durante el embarazo, la AP se sintetiza tanto en la periferia (gónadas y placenta) como en el cerebro, donde la progesterona es transformada en AP mediante las enzimas  $5\alpha$ -reductasa y  $3\alpha$ -HSD. (Brunton, 2015). Su mecanismo de acción principal se basa en la modulación de los receptores GABA<sub>A</sub>, prolongando la apertura de los canales de cloro y potenciando la neurotransmisión inhibitoria. Este efecto contribuye a la reducción de la respuesta al estrés y a la regulación del eje HPS al inhibir la liberación de CRH y, en consecuencia, la producción de cortisol. Además, la AP aumenta los niveles de proencefalina en las neuronas del NTS, favoreciendo la producción de encefalina, un péptido opioide que inhibe la liberación de noradrenalina y contribuye al efecto ansiolítico. (Brunton et al., 2014).

Los niveles de AP aumentan progresivamente durante la gestación como respuesta al incremento de progesterona y disminuyen abruptamente tras el parto, lo que permite la activación de la oxitocina y el inicio del trabajo de parto. (Brunton et al., 2014). Durante la gestación, su acción favorece la maduración neuronal del feto, inhibiendo la actividad excesiva del glutamato y promoviendo la proliferación de oligodendrocitos, lo que resulta en un efecto neuroprotector. La exposición a niveles reducidos de AP en las últimas etapas del embarazo se ha asociado con un mayor riesgo de desarrollo de comportamiento ansioso en la descendencia. (Hirst et al., 2016).

Al final del embarazo, varios factores reducen la efectividad de los receptores GABA A, incluyendo la caída en la secreción de progesterona y AP, lo que facilita la activación de la oxitocina y el inicio del parto. A su vez, una mayor concentración de oxitocina disminuye la sensibilidad de los receptores GABA A a la AP, lo que indica que este neuroesteroide no solo contribuye al mantenimiento del embarazo, sino que también facilita su culminación. (Brunton et al., 2014).

Durante décadas, no existió una terapia farmacológica específica aprobada para tratar la depresión posparto. El tratamiento de primera elección ha sido el uso de antidepresivos empleados en el trastorno depresivo mayor, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Si bien estos medicamentos han demostrado ser eficaces, suelen tardar varias semanas en mostrar efectos y la tasa de respuesta no suele superar el 50%. (Pinna et al., (2022). La terapia cognitivo-conductual, considerada también como tratamiento de primera línea, ofrece la ventaja de no interferir con la lactancia materna. Sin embargo, presenta ciertas limitaciones, como la disponibilidad de tiempo y recursos económicos durante esta etapa, ya que la atención de las madres suele estar enfocada principalmente en el cuidado del recién nacido, además de que los resultados pueden ser observados posterior a 3-4 sesiones. (Kroska & Stowe, 2020).

Los neuroesteroides son considerados una nueva alternativa para el tratamiento de trastornos mentales incluyendo la depresión postparto, debido a que son moduladores alostéricos positivos del complejo receptor GABA A. La estimulación de estos receptores produce una disminución de la ansiedad, la sedación y una disminución de la actividad convulsiva (Pinna, G. (2023)., por lo que recientemente la FDA aprobó el uso de brexanolona y zuranolona, ambos derivados de la alopregnanolona actúan en la activación de los receptores GABA A sinápticos y extrasinápticos. La diferencia entre ellos es su vía de administración tomando, en cuenta que la

brexanolona es por vía intravenosa y la zuranolona por vía oral, aun así ambas han demostrado mejoría inmediata en pacientes con DPP. (Reddy et al., 2023).

La administración de brexanolona se realiza mediante una infusión intravenosa de una solución estéril que contiene 5 mg/ml de alopregnanolona, tamponada con citrato y diluida en agua para inyección. Este tratamiento se administra durante 60 horas bajo estricta supervisión y monitorización. (Kanes, et al., 2017). En contraste, la zuranolona se administra por vía oral en forma de una tableta diaria durante 14 días, requiriendo un nivel de monitorización significativamente menor. (Deligiannidis et al., 2023).

## MARCO METODOLÓGICO

### **Pregunta de investigación**

¿Son más efectivos los derivados de la alopregnanolona, como la brexanolona y la zuranolona, en comparación con la terapia cognitivo-conductual para el tratamiento de los síntomas de la depresión postparto?

### **Pregunta PICO**

- Población: Mujeres con diagnóstico de depresión postparto
- Intervención: Uso de derivados de la alopregnanolona (brexanolona y zuranolona).
- Comparación: Terapia cognitivo-conductual
- Resultados: Mejoría en la sintomatología de la depresión postparto.

### **Criterios de elegibilidad**

#### *Criterios de inclusión*

Se incluyeron estudios que cumplan los siguientes criterios: estudios de cohortes, casos y controles, ensayos clínicos, revisiones que han sido publicados en los últimos 10 años, alrededor del mundo; estudios que determinen la eficacia clínica los derivados de alopregnanolona y la terapia cognitivo conductual frente al diagnóstico de depresión postparto, lo que incluye tiempo de remisión y/o cambios en la gravedad del síndrome de depresión medido con la puntuación HAMD-17, EPDS o la escala de calificación de depresión de Montgomery-Åsberg (MADRS).

#### *Criterios de exclusión*

En esta investigación se excluyeron resúmenes de conferencias, opiniones de expertos, comentarios, editoriales y artículos relacionados con tratamientos no mencionados previamente.

Asimismo, se descartaron aquellos estudios que no proporcionaron datos sobre la eficacia de los tratamientos analizados.

### **Fuentes de información**

En febrero de 2025 se realizó una búsqueda de artículos de ciencias de la salud en inglés o español en bases de datos como PubMed, OVID, Google Académico,, Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*), en el periodo comprendido entre 2014-2024.

### **Estrategia de Búsqueda**

La recopilación de referencias bibliográficas se enfocó específicamente en identificar publicaciones que evaluaran la eficacia clínica de los derivados de la alopregnanolona y la TCC frente al diagnóstico de depresión posparto.

Las palabras clave empleadas en la búsqueda incluyeron: "Postpartum Depression", "Brexanolone", "Zuranolone" y "Cognitive Behavioral Therapy". Asimismo, se incorporaron términos derivados del *Medical Subject Headings* (MeSH) para optimizar la estrategia de búsqueda. Los resultados fueron filtrados por fecha para analizar estudios publicados entre los años 2014-2024. Las estrategias específicas aplicadas en cada motor de búsqueda se detallan en el Anexo 4.

### **Proceso de selección**

Se evaluaron de forma independiente los resultados de las búsquedas realizadas en las bases de datos mencionadas anteriormente. En una primera etapa, los artículos fueron seleccionados preliminarmente en función de su título y resumen. Posteriormente, se obtuvieron

los textos completos de los estudios que cumplieran con los criterios iniciales y se clasificaron según los criterios de inclusión previamente establecidos. Finalmente, se incluyeron en el análisis los artículos que abordaban el uso de derivados de la alopregnanolona y la terapia cognitivo-conductual (TCC) en el manejo de la depresión posparto (DPP).

### **Proceso de extracción de datos**

Se realizó la extracción de datos de manera independiente, empleando un formulario estandarizado basado en la herramienta *Critical Appraisal and Data Extraction for Systematic Reviews of Prediction Modelling Studies* (CHARMS).

### **Lista de datos**

Después de una revisión a profundidad de los artículos seleccionados, se extrajo información relevante la cual se detalla en una tabla general. (Tabla 2)

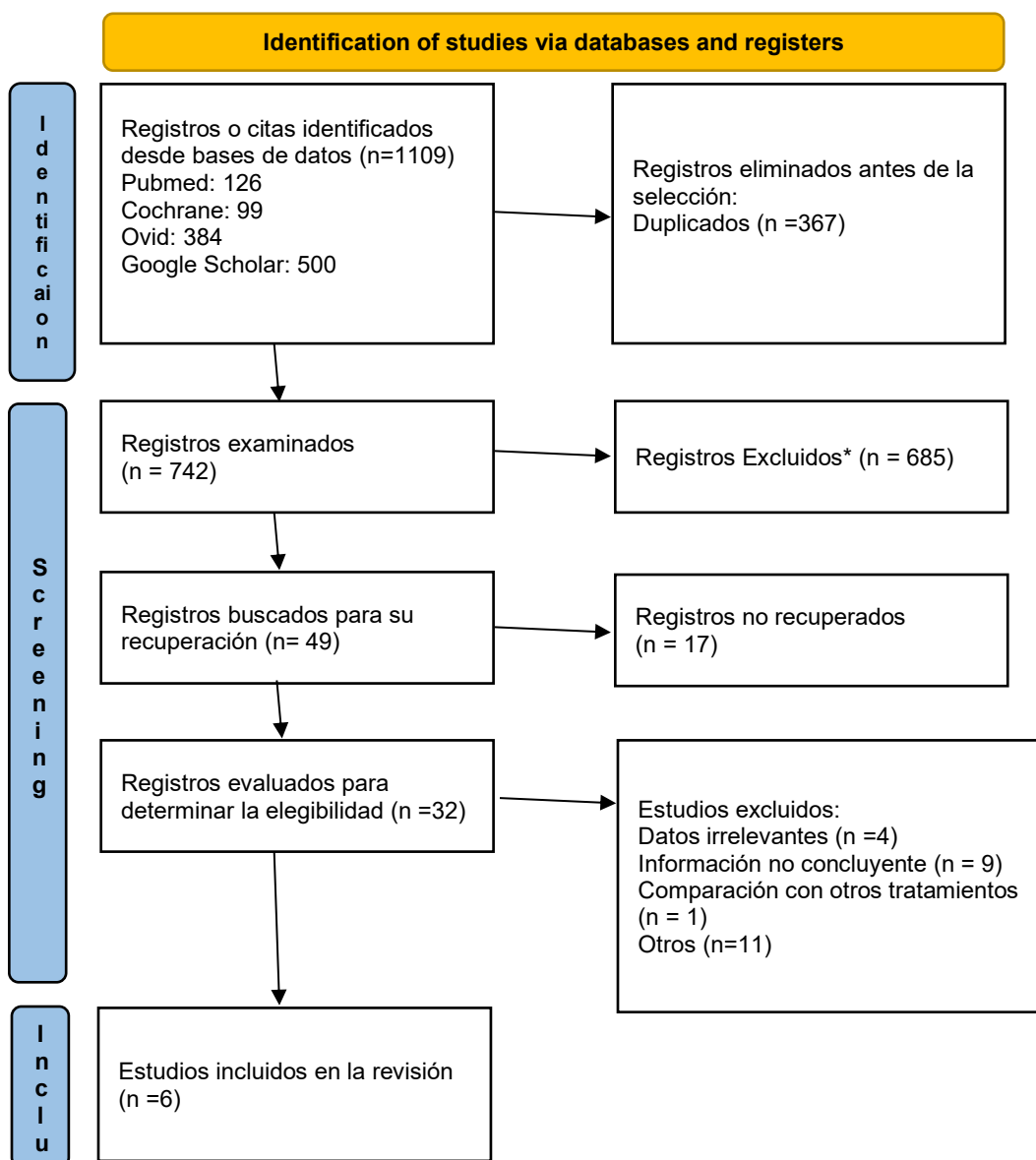
### **Evaluación de riesgo de sesgo**

Para la evaluación de riesgo de sesgo se utilizaron herramientas digitales proporcionadas por Cochrane como RevMan.

## **RESULTADOS**

Esta revisión incluyó artículos publicados entre 2014 y 2024, procedentes de diversos países a nivel global. El proceso de selección de estudios se presenta mediante un diagrama de flujo detallado, elaborado conforme a las directrices PRISMA 2020, que describe de manera clara y estructurada los pasos seguidos para identificar los artículos relevantes para este análisis.

**Figura 1 Diagrama de flujo PRISMA**



Fuente: Autora

En resumen, el diagrama de flujo PRISMA reveló un total de 1,109 artículos identificados en las siguientes bases de datos: PubMed (126), Cochrane (99), Ovid (384) y Google Scholar (500). De estos, se eliminaron 367 artículos duplicados. Posteriormente, se revisaron los títulos y resúmenes de los 742 artículos restantes, de los cuales 685 fueron descartados por no cumplir con los criterios de inclusión.

De los 49 artículos restantes, se realizó la búsqueda de los textos completos con acceso gratuito y fácil disponibilidad. Se lograron recuperar 32 artículos relevantes, de los cuales 25 fueron descartados. La mayoría de estos eran ensayos clínicos aún en curso, artículos con información no pertinente o estudios que no evaluaban la eficacia a través de variables medibles, además, muchos de los participantes incluidos en ciertos estudios sobre la TCC se encontraban en período de gestación, lo que hacía inviable su evaluación y comparación con los derivados de la alopregnanolona.

La Tabla 3 presenta las características más relevantes de los estudios seleccionados, con un enfoque en los resultados obtenidos en los ensayos clínicos. En particular, se detallan las dosis utilizadas en los derivados de la alopregnanolona y el número de sesiones terapéuticas en la TCC. Además, se incluye el tiempo de remisión de la sintomatología depresiva en las participantes, proporcionando una visión integral de los efectos de cada intervención.

Los resultados se resumen de manera más detallada, incluyendo el efecto estadístico y los hallazgos principales reportados, en la Tabla 4.

El riesgo de sesgo se evaluó utilizando RevMan un software proporcionado por Cochrane, se presentan los resultados en la Figura 2 y Figura 3

**Tabla 3 Resumen de los estudios seleccionados**

N°	Título	Autor; fecha	Tipo de estudio	Participantes	Tipo de intervención	Detalles de la intervención	Riesgo de sesgo
1	Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression	Deligiannidis et al., 2023	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego con placebo: Fase 3	Total= 196 Mujeres de 18 a 45 años con una puntuación inicial $\geq 26$ en la HAMD-17 y se encontraban $\leq 12$ meses después del parto.	Farmacológica ZRN= 98 Placebo= 98	Zuranolona 50 mg/día por 14 días y seguimiento hasta el día 45	Bajo
2	Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression A Randomized Clinical Trial	Deligiannidis et al., 2021	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego con placebo: Fase 3	Total= 153 Mujeres de 18 a 45 años con una puntuación inicial $\geq 26$ en la HAMD-17 y se encontraban $\leq 6$ meses después del parto	Farmacológica ZRN= 77 Placebo= 76	Zuranolona 30 mg/día por 14 días y seguimiento hasta el día 45	Bajo
3	Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial	Kanes et al., 2017	Ensayo clínico controlado, aleatorizado, doble ciego con placebo	Total= 21 Mujeres de 18 a 45 años con una puntuación inicial $\geq 26$ en la HAMD-17 y se encontraban $\leq 6$ meses después del parto	Farmacológico BRX= 10 Placebo= 11	Brexanolona con el siguiente esquema: 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per h (0–4 h); 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per h (4–24 h); 90 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per h (24–52 h); 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per h (52–56 h); 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ per h (56–60 h), y seguimiento hasta el día 30	Bajo

4	Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials	Meltzer-Brody et al., 2018	Dos multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, ensayos de fase 3 controlados con placebo	<p>Primer estudio: Total= 138 Mujeres de 18 a 45 años con una puntuación inicial <math>\geq 26</math> en la HAMD-17 y se encontraban <math>\leq 6</math> meses después del parto</p>	Farmacológico BRX 60:60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h} = 47$ BRX 90: 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h} = 45$ Placebo= 46	Esquema: 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (0–4 h); 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (4–24 h); 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (24–52 h); 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (52–56 h); 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (56–60 h) seguimiento hasta el día 30	
				<p>Segundo estudio: Total= 108 Mujeres de 18 a 45 años con una puntuación inicial 20-25 en la HAMD-17 y se encontraban <math>\leq 6</math> meses después del parto</p>	BRX 90: 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h} = 54$ Placebo= 54	Esquema: 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (0–4 h); 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (4–24 h); 90 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (24–52 h); 60 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (52–56 h); 30 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ (56–60 h) seguimiento hasta el día 30	
5	The Effect of Telephone-Based Cognitive-Behavioral Therapy on Postnatal Depression: A Randomized Controlled Trial	Ngai et al., 2015	Ensayo controlado aleatorio	Total= 397 mujeres con EPDS $\geq 10$ , de 18 años en adelante sin factores de riesgo.	TCC=197 Atención estandar=200	TCC administrada semanalmente por 5 semanas consecutivas, cada sesión de 20 y 30 minutos. Sesión 1: Educación y afrontamiento frente a la DPP Sesión 2: Emociones y conductas Sesión 3: Capacitación Sesión 4: Estrategias de resolución de problemas	Bajo

						Sesión 5: Resolución de conflictos	
6	A brief group intervention using a cognitive behavioural approach to reduce postnatal depressive symptoms: a randomised controlled trial	Leung et al., 2016	Ensayo controlado aleatorio	Total= 164 mujeres con EPDS $\geq 10$ , de 18 años en adelante con 6 a 8 semanas post parto.	TCC= 82 Control= 82	Sesión semanal con duración de 2 horas por 6 semanas consecutivas. Sesión 1: Técnicas cognitivas Sesión 2: Patrones de pensamiento irracional Sesión 3: Estrategias de afrontamiento Sesión 4: Identificar pensamientos irracionales Sesión 5: Técnicas de relajación. Sesión 6: Consolidación de aprendizajes.	Bajo

**Tabla 4 Resumen de los resultados**

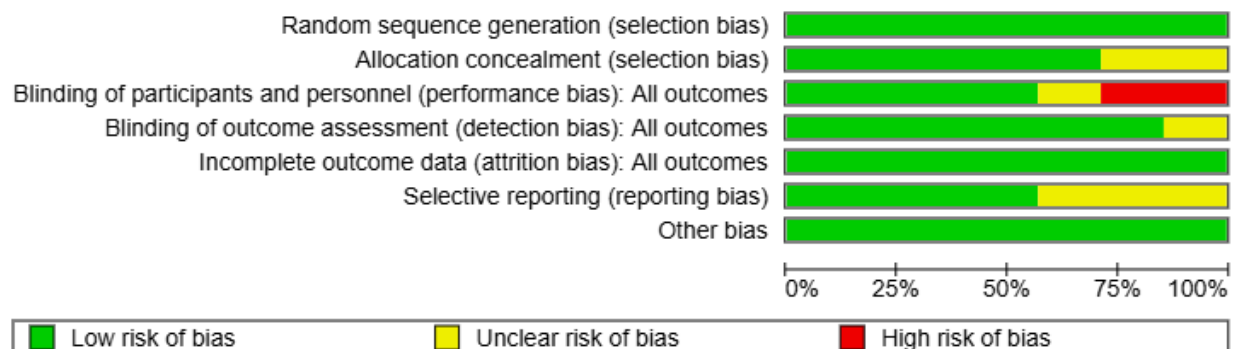
Estudio	Principales Hallazgos	Efecto estadístico
Deligiannidis et al., 2023	<ul style="list-style-type: none"> <li>La ZRN mostró mejoras significativas en los síntomas depresivos en comparación con el placebo.</li> <li>Los efectos fueron evidentes desde el día 3 y se mantuvieron hasta el día 45.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Día 15: LSM = -15.6 (SE = 0.82) vs. placebo LSM = -11.6 (SE = 0.82).</li> <li>Diferencia de LSM: -4.0 (IC 95%: -6.3 a -1.7; p = 0.001).</li> </ul>
Deligiannidis et al., 2021	<ul style="list-style-type: none"> <li>La ZRN mostró efectos antidepresivos rápidos y sostenidos desde el día 3 hasta el día 45.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Día 15: LSM = -17.8 vs. placebo LSM = -13.6.</li> <li>Diferencia de IC 95%: -6.9 a -1.5 (p = 0.003).</li> </ul> Tasa de remisión sostenida de depresión y ansiedad:

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mejoró la ansiedad, el funcionamiento global y el bienestar materno.</li> <li>• Se observó una respuesta relativamente alta al placebo.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- <b>HAMD-17/HAMA:</b> <math>p &lt; 0.001</math>; OR = 6.2 (IC 95%: 2.2 a 17.4).</li> <li>- <b>MADRS/HAMA:</b> <math>p = 0.003</math>; OR = 3.7 (IC 95%: 1.5 a 8.9).</li> </ul>
Kanes et al., 2017	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se observó una reducción significativa y clínicamente relevante en la puntuación total de la escala HAM-D en comparación con el placebo.</li> <li>• Estos hallazgos respaldan la modulación de los receptores GABA-A como un enfoque clave para el tratamiento de la depresión posparto.</li> </ul>	<p>A las 60 h: reducción media en HAM-D</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BRX:</b> -21.0 puntos (SE = 2.9).</li> <li>• <b>Placebo:</b> -8.8 puntos (SE = 2.8).</li> </ul> <p>Diferencia: -12.2 (IC 95%: -20.77 a -3.67; <math>p = 0.0075</math>).</p>
Meltzer-Bro et al., 2018	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No se observó un aumento ni reaparición de síntomas depresivos tras la infusión.</li> <li>• Los efectos clínicamente relevantes comenzaron a evidenciarse después de 24 horas y se mantuvieron hasta la conclusión del ensayo.</li> </ul>	<p><b>Estudio 1</b></p> <p>Reducción en la escala HAM-D:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BRX60:</b> 19.5 puntos.</li> <li>• <b>BRX90:</b> 17.7 puntos.</li> <li>• <b>Placebo:</b> 14.0 puntos.</li> </ul> <p>Diferencia con placebo:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BRX60:</b> -5.5 puntos (IC 95%: -8.8 a -2.2, <math>p=0.0013</math>).</li> <li>• <b>BRX90:</b> -3.7 puntos (IC 95%: -6.9 a -0.5, <math>p=0.0252</math>).</li> </ul> <hr/> <p><b>Estudio 2</b></p> <p>Reducción en la escala HAM-D:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BRX90:</b> 14.6 puntos.</li> <li>• <b>Placebo:</b> 12.1 puntos.</li> </ul> <p>Diferencia con placebo:</p>

		<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>BRX90:</b> -2.5 puntos (IC 95%: -4.5 a -0.5, p=0.0160).</li> </ul>
Ngai et al., 2015	<ul style="list-style-type: none"> <li>• TCC-Telefónica fue más efectiva que la atención estándar en reducir los síntomas depresivos a corto plazo.</li> <li>• En mujeres con depresión mayor, los efectos no se mantuvieron a los 6 meses, sugiriendo la necesidad de sesiones de refuerzo o estrategias adicionales.</li> </ul>	<p>6 semanas postparto</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresión menor (EPDS 10–12): diferencia de 1.90 puntos en la escala EPDS (IC 95%: 0.72–3.08; p = 0.002).</li> <li>• Depresión mayor (EPDS ≥13): diferencia de 5.00 puntos en la EPDS (IC 95%: 3.12–6.88; p &lt; 0.001).</li> </ul> <p>6 meses post parto</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• La mejoría se mantuvo en mujeres con depresión menor (diferencia de 1.20 puntos; p = 0.034).</li> <li>• No hubo diferencia significativa en mujeres con depresión mayor (diferencia de 1.69 puntos; p = 0.064).</li> </ul>
Leung et al., 2016	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La TCC de seis semanas ayudó a corregir distorsiones cognitivas y redujo síntomas depresivos a corto plazo.</li> <li>• Se sugiere mejorar la intervención incorporando más elementos conductuales (ej. planificación de actividades placenteras)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>A los 3 meses:</b> Reducción significativa en la escala EPDS (t = 3.86, p = 0.03).</li> <li>• <b>A los 6 meses:</b> Reducción más marcada en la EPDS (t = 4.80, p &lt; 0.01).</li> <li>• El control solo mostró una reducción significativa en la EPDS a los 6 meses (t = 2.89, p = 0.02).</li> <li>• Sin embargo, las diferencias entre los grupos no fueron significativas (F1, 161 = 3,07, P = 0,05 en T2 y 2,71 en T3, P &gt; 0,05).</li> </ul>

HAM-A: Escala de valoración de la ansiedad de Hamilton MDRS: Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg

**Figura 2 Grafico de riesgo de sesgo**



**Figura 3 Resumen de riesgo de sesgo**

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias): All outcomes	Blinding of outcome assessment (detection bias): All outcomes	Incomplete outcome data (attrition bias): All outcomes	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Deligiannidis, et al 2021	+	+	-	+	+	+	+
Deligiannidis, et al 2023	+	+	+	+	+	+	+
Kanes et al, 2017	+	+	?	+	+	+	+
Leung et al	+	?	+	+	+	?	+
Meltzer-Brody et al. 2018 1	+	+	+	+	+	?	+
Meltzer-Brody et al. 2018 2	+	+	+	+	+	+	+
Ngai et al	+	+	+	+	+	+	+

De manera concluyente según las figuras expuestas todos los estudios elegidos para esta investigación tienen un riesgo muy bajo de sesgo.

### **Eficacia de los derivados de la alopregnanolona y la terapia cognitivo conductual**

Se identificaron seis estudios que evaluaron la eficacia de los derivados de la alopregnanolona y la terapia cognitivo-conductual. La medida de evaluación utilizada fue la

reducción de la sintomatología depresiva, reflejada en la mejora de las puntuaciones en escalas como la HAM-D y la EDPS. Además, se consideró la duración de los efectos de ambas terapias para determinar su efectividad a lo largo del tiempo.

El primer estudio analizado (Deligiannidis et al., 2023) demuestra que la zuranolona administrada a razón de 50 mg/día por catorce días fue significativamente más eficaz que el placebo para reducir los síntomas de la depresión posparto, con una mejora adicional de 4 puntos en la escala HAM-D 17. Este cambio es estadísticamente significativo y clínicamente relevante, mostrando que el tratamiento podría ser una opción prometedora para esta condición.

En otro estudio (Deligiannidis et al., 2021), el objetivo es el mismo que en el estudio anterior, con la diferencia de que la dosis de ZRN es de 30 mg/día durante 14 días. Los resultados son bastante similares; sin embargo, en este estudio se incorporan nuevas escalas, como HAM-A y MADRS; al día 15 los pacientes tratados con ZRN experimentaron una mejora significativamente mayor en los síntomas depresivos en comparación con el placebo (-17.8 frente a -13.6 puntos en la escala HAMD-17). Esto representa una diferencia clínicamente relevante de 4.2 puntos en la escala HAMD-17, lo que demuestra una mayor efectividad del tratamiento con zuranolona. Además, el intervalo de confianza (IC 95%: -6.9 a -1.5) y el p-valor ( $p = 0.003$ ) confirman que esta diferencia es estadísticamente significativa. La zuranolona no solo redujo los síntomas depresivos, sino que también mostró beneficios en la remisión concurrente de la depresión y la ansiedad en comparación con el placebo. Usando los criterios combinados de las escalas HAM-D/HAMA, la zuranolona incrementó significativamente la probabilidad de alcanzar esta remisión sostenida OR = 6.2, es decir, los pacientes tratados con zuranolona tienen 6.2 veces más probabilidades de lograr esta remisión que aquellos tratados con

placebo. Con los criterios combinados de MADRS/HAMA, la zuranolona también mostró un efecto beneficioso claro (OR = 3.7).

Mientras en estudios que evalúan la eficacia de la brexanolona como el de Kanés et al., 2017 se observó que en el grupo brexanolona hubo una reducción media de 21.0 puntos en la puntuación HAM-D desde el inicio mientras que el grupo placebo hubo una reducción media de 8.8 puntos con una diferencia entre grupos: -12.2 puntos a favor de brexanolona, lo que indica una mejora sustancialmente mayor en los síntomas depresivos en este grupo. Este intervalo de confianza y valor p (IC 95%: -20.77 a -3.67,  $p=0.0075$ ) indican que la verdadera diferencia en la reducción de síntomas entre brexanolona y placebo se encuentra entre -20.77 y -3.67 puntos, con un 95% de certeza, además el valor p indica que la probabilidad de que la diferencia observada ocurra por azar es inferior al 1% ( $p < 0.05$ ), lo que refuerza la evidencia de que la brexanolona tiene un efecto real en la reducción de síntomas depresivos. Finalmente, al ser un tamaño de efecto de 1.2, sugiere que el impacto clínico de la brexanolona es grande y clínicamente relevante, ya que valores superiores a 0.8 se consideran de gran magnitud en estudios clínicos.

Por otro lado, Meltzer-Brody et al., 2018, realizó dos ensayos en el estudio 1, la reducción en la escala HAM-D fue 5.5 puntos mayor que en el grupo placebo. El intervalo de confianza para BRX 60 -5.5 puntos (IC 95%: -8.8 a -2.2,  $p=0.0013$ ) y BRX 90 -3.7 puntos (IC 95%: -6.9 a -0.5,  $p=0.0252$ ). lo que significa que, al ser un intervalo negativo en todas las situaciones posibles, la brexanolona es mejor que el placebo, asimismo el valor de p en ambos se traduce en que la probabilidad de que esta diferencia haya ocurrido sólo por azar es del 0.13% y 2,52%, respectivamente. Es decir, hay una certeza del 99.87% y 97.48% de que la diferencia observada es real y no una casualidad.

En el estudio 2 (Meltzer-Brody et al., 2018) la reducción en HAM-D fue 2.5 puntos mayor que en el placebo. El intervalo de confianza es (-4.5 a -0.5) con un valor de  $p = 0.0160$ , como todo el intervalo es negativo, la brexanolona sigue siendo mejor que el placebo en todos los escenarios posibles. Aunque la diferencia es más pequeña que en el estudio 1, sigue siendo estadísticamente significativa, el valor  $p$  indica que hay un 1.6% de probabilidad de que esta diferencia haya ocurrido sólo por azar, lo que sigue siendo muy bajo y confirma que el efecto de la brexanolona es real.

Por último, los estudios restantes evalúan la eficacia de la terapia cognitivo conductual, empezando por el estudio de Ngai et al.,(2015), en las primeras sesiones no hubo cambios significativos. A las 6 semanas posparto, las mujeres con depresión menor (EPDS 10-12) en el grupo de intervención presentaron una reducción promedio de 1.90 puntos en la EPDS en comparación con el grupo de control (IC 95%: 0.72–3.08;  $p = 0.002$ ;  $d = 0.36$ ), el intervalo de confianza sugiere que la mejora promedio en la EPDS fue de 0.72 a 3.08 puntos, lo que significa que el efecto del tratamiento es clínicamente real y no producto del azar. El  $p$  de 0.002 confirma la significancia estadística, mostrando que la probabilidad de que esta diferencia ocurra por casualidad es solo del 0.2%. Además, el tamaño del efecto ( $d = 0.36$ ) indica un impacto leve a moderado, lo que, aunque no es un cambio drástico, sigue siendo relevante en términos clínicos, mientras que aquellas con depresión mayor (EPDS  $\geq 13$ ) el IC (3.12–6.88) muestra que la mejora promedio en la EPDS fue de al menos 3.12 puntos y hasta 6.88 puntos, lo que sugiere un impacto sustancial del tratamiento. El  $p$  menor a 0.001 confirma que esta diferencia es estadísticamente altamente significativa, con una probabilidad de error prácticamente nula. Además, el tamaño del efecto ( $d = 0.95$ ) indica un impacto grande, según la escala de Cohen, lo que implica que la

CBT-Telefónica no solo redujo los síntomas, sino que lo hizo de manera clínicamente significativa, con un efecto comparable al de algunos tratamientos presenciales

El efecto positivo de la intervención se mantuvo en el subgrupo con depresión menor después de los 6 meses posparto (diferencia en EPDS = 1.20; IC 95%: 0.09–2.32;  $p = 0.034$ ;  $d = 0.25$ ), pero no fue significativo en el subgrupo con depresión mayor (diferencia en EPDS = 1.69; IC 95%: -0.10–3.47;  $p = 0.064$ ). En cuanto a la reducción del riesgo de depresión posparto (EPDS  $\geq 10$ ), la proporción de mujeres en riesgo fue significativamente menor en el grupo de intervención tanto a las 6 semanas (31.9% vs. 55.3% en el grupo control; diferencia = 23.3%; IC 95%: 13.7–33.0%;  $p < 0.001$ ) como a los 6 meses (26.9% vs. 38.3%; diferencia = 11.4%; IC 95%: 1.9–20.8%;  $p = 0.019$ ). Estos resultados sugieren que la TCC-Telefónica es eficaz en la reducción de síntomas depresivos posparto, con un mayor impacto en las primeras semanas, aunque su efecto en mujeres con depresión más severa parece disminuir con el tiempo.

Para finalizar, el estudio Leung et al. (2016), los resultados indican que el grupo tratado con terapia cognitivo-conductual (TCC) mostró una reducción significativa en la escala de depresión posparto (EPDS), tanto a los 3 meses como a los 6 meses, con una disminución aún más marcada.

Por otro lado, el grupo de control solo presentó una reducción significativa en la EPDS a los 6 meses. Sin embargo, al comparar ambos grupos, las diferencias en la mejoría no fueron estadísticamente significativas en ninguno de los puntos temporales evaluados. Esto sugiere que, aunque la TCC fue efectiva en la reducción de los síntomas depresivos, no se encontró una ventaja clara sobre el tratamiento de control en términos de mejoría de la sintomatología depresiva.

## DISCUSIÓN

En esta revisión sistemática se compararon los derivados de la alopregnanolona, brexanolona y zuranolona, con la terapia cognitivo-conductual (TCC) en el tratamiento de la depresión posparto (DPP). Los hallazgos destacan diferencias significativas en eficacia, rapidez de acción y accesibilidad entre estas intervenciones.

### **Eficacia y rapidez de acción**

Los derivados de la alopregnanolona han demostrado ser altamente eficaces en el tratamiento de la DPP. Kaner et al. (2017) reportaron que la brexanolona, administrada por infusión intravenosa durante 60 horas, logró una reducción significativa de los síntomas depresivos en comparación con el placebo, con efectos sostenidos hasta por 30 días. De manera similar, zuranolona, un análogo de la alopregnanolona administrado por vía oral, ha mostrado una mejoría en los síntomas depresivos a partir del día 3 de tratamiento, con beneficios clínicos hasta por 45 días (Deligiannidis et al., 2021, 2023).

Los estudios de Meltzer-Brody et al. (2018) indicaron que la brexanolona mejoró significativamente los síntomas depresivos en mujeres con DPP moderada a severa a las 60 horas de su administración, con diferencias significativas en la escala HAM-D en comparación con placebo.

Por otro lado, en otra revisión sistemática realizada por Cooper et al. (2019) compararon brexanolona con los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), hallando que brexanolona mostró una mayor reducción en las escalas de Hamilton (HAM-D) y de Edimburgo

(EPDS) en comparación con los ISRS en diferentes puntos temporales: día 3, semana 4 y última observación, por lo que respalda los resultados de esta investigación.

En cuanto a zuranolona, Deligiannidis et al. (2023) encontraron en un ensayo clínico fase 3 que su administración durante 14 días resultó en una reducción rápida y sostenida en los síntomas depresivos de mujeres con DPP, con diferencias significativas en la HAM-D desde el día 3. Meltzer-Brody et al. también reportaron mejoras en ansiedad y funcionalidad materna, destacando el potencial de zuranolona como un tratamiento rápido y bien tolerado.

Por otro lado, la TCC ha sido ampliamente estudiada como una intervención efectiva para la DPP, aunque su efecto puede tardar más en manifestarse. Ngai et al. (2020) encontraron que la TCC aplicada en sesiones semanales durante 8 a 12 semanas redujo significativamente los síntomas depresivos, con efectos comparables a los de los antidepresivos tradicionales. Además, en otro estudio Huang et al. (2018) se realizó un metaanálisis de 20 ensayos clínicos aleatorizados (N = 3623) y concluyeron que la TCC mejoró significativamente los síntomas depresivos en mujeres con DPP.

### **Seguridad y efectos adversos**

A pesar de su eficacia, los tratamientos basados en alopregnanolona presentan preocupaciones en cuanto a seguridad. Zhang et al. (2022) reportaron que la brexanolona fue menos tolerada en comparación con otros antidepresivos debido a una mayor tasa de abandonos tempranos del tratamiento.

Meltzer-Brody et al. indicaron que los eventos adversos más comunes con brexanolona fueron somnolencia, mareos y sedación, aunque en la mayoría de los casos fueron de intensidad

leve a moderada. Kanés et al. (2017) también reportaron que algunas pacientes experimentaron sedación excesiva y síncope, lo que llevó a la necesidad de monitoreo hospitalario durante la administración del fármaco.

En cuanto a zuranolona, Deligiannidis et al. (2023) y Meltzer-Brody et al. encontraron que los efectos adversos más reportados fueron somnolencia (15%), mareo (8%) y sedación (5%), con una tolerabilidad similar a la de otros tratamientos antidepresivos.

En comparación, la TCC no conlleva riesgos fisiológicos significativos, lo que la convierte en una opción segura, especialmente para mujeres que desean evitar los efectos adversos de los fármacos o que están en periodo de lactancia (Ngai et al., 2020). Huang et al. (2018) también encontraron que la TCC fue bien tolerada en todos los estudios analizados y no presentó efectos secundarios significativos.

### **Accesibilidad y adherencia**

Uno de los principales desafíos en el uso de brexanolona es su costo elevado y la necesidad de hospitalización. Zhang et al. (2022) enfatizaron que, aunque brexanolona es efectiva, su baja tolerabilidad y la necesidad de administración intravenosa limitan su uso clínico.

Por otro lado, zuranolona, al administrarse de forma oral, podría mejorar la adherencia. Deligiannidis et al. (2023) resaltaron que este fármaco tiene la ventaja de ser una terapia corta de 14 días con beneficios sostenidos, lo que podría mejorar la adherencia y reducir la carga del tratamiento para las pacientes.

Meltzer-Brody et al. también destacaron que zuranolona permite un tratamiento ambulatorio sin necesidad de hospitalización, lo que podría reducir las barreras de acceso al tratamiento para muchas mujeres con DPP.

En contraste, la TCC, aunque efectiva, requiere la disponibilidad de terapeutas capacitados y el compromiso de las pacientes para asistir a múltiples sesiones. Sin embargo, Huang et al. (2018) destacaron que modalidades como la TCC en el hogar o por teléfono pueden aumentar la accesibilidad y mejorar la adherencia al tratamiento.

### **Implicaciones clínicas y futuras investigaciones**

Estos hallazgos resaltan la necesidad de enfoques personalizados en el tratamiento de la DPP. Mientras que la brexanolona y la zuranolona ofrecen opciones rápidas y efectivas, la TCC sigue siendo una estrategia fundamental, particularmente para mujeres con síntomas leves a moderados o aquellas que prefieren evitar medicamentos. Zhang et al. (2022) sugieren que se necesitan más estudios comparativos directos entre brexanolona, zuranolona y otros tratamientos, así como análisis de los efectos a largo plazo.

Además, futuras investigaciones deberían evaluar combinaciones de tratamientos y explorar estrategias que optimicen la accesibilidad y adherencia a estas intervenciones. Huang et al. (2018) recomendaron más estudios sobre la TCC en formatos digitales o a distancia para ampliar su disponibilidad y efectividad en poblaciones diversas.

## LIMITACIONES

Una de las limitaciones de esta revisión es la variabilidad en las escalas utilizadas para evaluar la depresión en los diferentes estudios. Mientras que en los tratamientos farmacológicos se emplea predominantemente la escala HAM-D, en los estudios sobre terapia cognitivo-conductual (TCC) se utiliza con mayor frecuencia la EPDS. Esta diferencia se debe a que los tratamientos farmacológicos suelen ser administrados por médicos o personal de salud capacitado, quienes requieren escalas clínicas estandarizadas para evaluar la efectividad del tratamiento. En contraste, la TCC no siempre es impartida por médicos, sino que puede ser facilitada por profesionales capacitados en salud mental, lo que hace más común el uso de herramientas de autoevaluación como la EPDS, ya que esta refleja la percepción subjetiva del paciente sobre sus síntomas.

Por otra parte, el hecho de que no hay estudios sobre los derivados de la alopregnanolona fuera de Estados Unidos, por lo que dificulta su comparación con datos nacionales.

## CONCLUSIONES

Esta revisión sistemática analizó la eficacia de los derivados de la alopregnanolona en comparación con la terapia cognitivo-conductual para el tratamiento de la depresión posparto, encontrando que:

- Los derivados de la alopregnanolona son tratamientos altamente eficaces para la depresión posparto, ya que su acción rápida y sostenida contribuye a reducir la morbimortalidad asociada a esta enfermedad. Además, para lograr un efecto significativo, la terapia cognitivo-conductual requiere al menos tres sesiones, mientras que, según los ensayos clínicos incluidos en esta revisión, la zuranolona muestra eficacia cumpliendo dosis por 14 días y la brexanolona en aproximadamente 60 horas.
- Aunque los fármacos pueden ofrecer una respuesta más rápida en el tratamiento de la depresión posparto, es fundamental evaluar su seguridad antes de su uso. La brexanolona, por ejemplo, debe administrarse por vía intravenosa y bajo estricta supervisión médica, lo que puede limitar su accesibilidad. Por otro lado, la zuranolona, que se administra por vía oral, ha mostrado efectos adversos como somnolencia y mareos. En contraste, la terapia cognitivo-conductual no conlleva riesgos farmacológicos, lo que la convierte en una alternativa segura y bien aceptada por muchas pacientes.
- Si bien los derivados de la alopregnanolona representan una alternativa prometedora para el manejo de la depresión posparto, su accesibilidad, costo y efectos a largo plazo deben ser evaluados en estudios futuros. La integración de estrategias combinadas, como la farmacoterapia junto con la TCC, podría optimizar los resultados en pacientes con distintos niveles de severidad.

Para finalizar, tanto los derivados de la alopregnanolona como la TCC representan opciones viables para el tratamiento de la DPP, cada una con ventajas y limitaciones. La elección del tratamiento debe basarse en la gravedad de los síntomas, la necesidad de una respuesta rápida, la seguridad y la accesibilidad para la paciente.

## RECOMENDACIONES

1. Se recomienda realizar ensayos clínicos adicionales con muestras más amplias y mayor diversidad poblacional para validar la eficacia y seguridad de la brexanolona y la zuranolona en el tratamiento de la depresión posparto.
2. Es fundamental llevar a cabo estudios que analicen la concentración de estos fármacos en la leche materna y sus posibles efectos en los lactantes, con el fin de proporcionar información clara a las madres y profesionales de la salud.
3. Se sugiere continuar evaluando la combinación de terapia cognitivo-conductual con tratamiento farmacológico para determinar si una estrategia integradora podría ofrecer mayores beneficios terapéuticos.
4. Es importante investigar la viabilidad económica de estos tratamientos en distintos sistemas de salud, así como explorar estrategias para hacerlos más accesibles a las pacientes.
5. Se recomienda realizar estudios que evalúen la efectividad sostenida de estos fármacos y su impacto en la salud mental materna a largo plazo, así como en la relación madre-bebé.
6. Sería importante que en Ecuador se incorporara cualquiera de estas dos opciones terapéuticas en una guía de práctica clínica, dado el impacto de la depresión posparto tanto en la madre como en su entorno. Asimismo, es esencial garantizar que todas las madres, sin importar su situación socioeconómica, tengan acceso a estos tratamientos, permitiendo así una intervención oportuna y efectiva para reducir la prevalencia de esta enfermedad silenciosa y mejorar el bienestar materno-infantil.

## OTRA INFORMACIÓN

### **Financiación**

La investigación fue autofinanciada, se utilizaron recursos físicos como computadoras y dispositivos móviles además de los diferentes buscadores de información.

### **Conflicto de intereses y consideraciones éticas**

No existe ningún conflicto de interés por parte de la autora, colaboradores o institución.

Dado que se trata de una revisión sistemática, no es necesario incluir consideraciones éticas, ya que la bibliografía estuvo compuesta por estudios previamente publicados, los cuales, en caso de haberlo requerido, ya contaron con la aprobación ética correspondiente antes de su publicación, por ende, no vulnera la confidencialidad de ningún paciente.

### **Disponibilidad de datos**

La información complementaria de la investigación se encuentra libremente en la web.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adriana, D., Alvarado, A., Metropolitano, H., José, S., Rica, C., Fabiola, M., & Zumbado, A. (2021). Depresión postparto. *Revista Médica Sinergia*, ISSN 2215-4523, ISSN-e 2215-5279, Vol. 6, No. 9 (Septiembre), 2021, 6(9), 6. <https://doi.org/10.31434/rms.v6i9.712>
- Amani, B., Merza, D., Savoy, C., Streiner, D., Bieling, P., Ferro, M. A., & van Lieshout, R. J. (2021). Peer-Delivered Cognitive-Behavioral Therapy for Postpartum Depression: a Randomized Controlled Trial. *Journal of Clinical Psychiatry*, 83(1). <https://doi.org/10.4088/JCP.21m13928>
- Barnes, K. N., Vogl, C. M., & Nelson, L. A. (2023). Zuranolone: The First FDA-Approved Oral Treatment Option for Postpartum Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, 84(7), 728–734. <https://doi.org/10.1177/10600280231204953>
- Brummelte, S., & Galea, L. A. M. (2016). Postpartum depression: Etiology, treatment and consequences for maternal care. *Hormones and Behavior*, 77, 153–166. <https://doi.org/10.1016/J.YHBEH.2015.08.008>
- Brunton, P. J. (2015). Programming the Brains and Behaviour by EarlyLife Stress: A Focus on Neuroactive Steroids. *Journal of Neuroendocrinology*, 26. Recuperado a partir de: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/jne.12265>
- Brunton, P. J., Russel, J. A., y Hirst, J. (2014). Allopregnanolone in the brain: Protecting the pregnancy and birth outcomes. *Progress in Neurobiology*, 113: 106-136. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030100821300083X? via%3Dihub>

Cernadas, J. M. C. (2020). Postpartum depression: Risks and early detection. *Archivos Argentinos de Pediatría*, 118(3), 154–155. <https://doi.org/10.5546/AAP.2020.ENG.154>

Cooper, M. C., Kilvert, H. S., Hodgkins, P., Roskell, N. S., & Eldar-Lissai, A. (2019). Using Matching-Adjusted Indirect Comparisons and Network Meta-analyses to Compare Efficacy of Brexanolone Injection with Selective Serotonin Reuptake Inhibitors for Treating Postpartum Depression. *CNS Drugs*, 33(10), 1039–1052. <https://doi.org/10.1007/S40263-019-00672-W/FIGURES/8>

Cornett, E. M., Rando, L., Labbé, A. M., Perkins, W., Kaye, A. M., Kaye, A. D., Viswanath, O., & Urits, I. (2021). Brexanolone to Treat Postpartum Depression in Adult Women. *Psychopharmacology Bulletin*, 51(2), 115. <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8146562/>

Criterios del DSM-5-TR para un episodio depresivo mayor - UpToDate. (n.d.). Retrieved February 10, 2025, from <https://www.uptodate.com/contents/image?imageKey=PSYCH/89994>

Deligiannidis, K. M., Meltzer-Brody, S., Maximos, B., Peeper, E. Q., Freeman, M., Lasser, R., Bullock, A., Kotecha, M., Li, S., Forrestal, F., Rana, N., Garcia, M., Leclair, B., & Doherty, J. (2023). Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression. *The American Journal of Psychiatry*, 180(9), 668–675. [https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.20220785/SUPPL\\_FILE/APPI.AJP.20220785.DS001.PDF](https://doi.org/10.1176/APPI.AJP.20220785/SUPPL_FILE/APPI.AJP.20220785.DS001.PDF)

Deligiannidis, K. M., Meltzer-Brody, S., Gunduz-Bruce, H., Doherty, J., Jonas, J., Li, S., Sankoh, A. J., Silber, C., Campbell, A. D., & Werneburg, B. (2021). Effect of zuranolone vs placebo in postpartum depression: a randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry*, 78(9), 951–959.

Dominiak, M., Antosik-Wojcinska, A. Z., Baron, M., Mierzejewski, P., & Swiecicki, L. (2021). Recommendations for the prevention and treatment of postpartum depression. *Ginekologia Polska*, 92(2), 153–164. <https://doi.org/10.5603/GP.A2020.0141>

Huang, L., Zhao, Y., Qiang, C., & Fan, B. (2018). Is cognitive behavioral therapy a better choice for women with postnatal depression? A systematic review and meta-analysis. *PLOS ONE*, 13(10), e0205243. <https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0205243>

HAMILTON, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 23(1), 56–62. <https://doi.org/10.1136/JNNP.23.1.56>

Herrera, E., Carriel, M. G., & García, A. (2022). Factores de riesgo relacionados con la depresión postparto. *Vive: Revista de Investigación En Salud*, 5, 679–687. <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i15.179>

Hirst, J., Kelleher, M. A., Walker, D. W., y Palliser, H. K. (2014). Neuroactive steroids in pregnancy: Key regulatory and protective roles in the foetal brain. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*, 139: 144-153. Recuperado a partir de: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0960076013000630?via%3Dihub>

Husain, N., Lunat, F., Lovell, K., Miah, J., Chew-Graham, C. A., Bee, P., Waqas, A., Pierce, M., Sharma, D., Atif, N., & al., et. (2024). Efficacy of a culturally adapted, cognitive behavioural therapy-based intervention for postnatal depression in British south Asian women (ROSHNI-2): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 404(10461), 1430-1443. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)01612-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)01612-X)

Kanes, S., Colquhoun, H., Gunduz-Bruce, H., Raines, S., Arnold, R., Schacterle, A., Doherty, J., Epperson, C. N., Deligiannidis, K. M., Riesenber, R., & al., et. (2017). Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet* (London, England), 390(10093), 480-489. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31264-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31264-3)

Kroska, E. B., & Stowe, Z. N. (2020). Postpartum Depression: Identification and Treatment in the Clinic Setting. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America*, 47(3), 409–419. <https://doi.org/10.1016/J.OGC.2020.05.001>

Leung, S. S., Lee, A. M., Wong, D. F., Wong, C. M., Leung, K. Y., Chiang, V. C., Yung, W. K., Chan, S. W., & Chung, K. F. (2016). A brief group intervention using a cognitive-behavioural approach to reduce postnatal depressive symptoms: a randomised controlled trial. *Hong Kong Medical Journal*, 22 Suppl 2, S4-8.

<https://www.cochranelibrary.com/central/doi/10.1002/central/CN-01260184/full>

Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badía X, Baró E y el Grupo de Validación en Español de Escalas Psicosométricas (GVPEEP). Validación de las versiones en español de las Escalas Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. *Medicina Clínica* 2002;118(13):493-9.

Luscher, B., Maguire, J. L., Rudolph, U., & Sibille, E. (2023). GABAA receptors as targets for treating affective and cognitive symptoms of depression. *Trends in Pharmacological Sciences*, 44(9), 586–600.

Marecki, R., Kałuska, J., Kolanek, A., Hakało, D., & Waszkiewicz, N. (2023). Zuranolone – synthetic neurosteroid in treatment of mental disorders: narrative review. *Frontiers in Psychiatry*, 14, 1298359. <https://doi.org/10.3389/FPSYT.2023.1298359/BIBTEX>

Meltzer-Brody, S., Deligiannidis, K. M., Colquhoun, H., & Kanes, S. J. (2019). Brexanolone injection for postpartum depression. *Curr Psychiatr*, 18, 43–48.

Meltzer-Brody, S., & Kanes, S. J. (2020). Allopregnanolone in postpartum depression: Role in pathophysiology and treatment. *Neurobiology of Stress*, 12, 100212.

<https://doi.org/10.1016/J.YNSTR.2020.100212>

Minotta-Rivera, A. I., Santamaría-Relayza, P. D., Cardona-Maya, W. D., Minotta-Rivera, A. I., Santamaría-Relayza, P. D., & Cardona-Maya, W. D. (2024). Revisión narrativa sobre la depresión posparto: un problema que cada día es más común. *Revista Chilena de Obstetricia y Ginecología*, 89(4), 271–278. <https://doi.org/10.24875/RECHOG.23000122>

Ngai, F.-W., Wong, P. W.-C., Leung, K.-Y., Chau, P.-H., & Chung, K.-F. (2015). The effect of telephone-based cognitive-behavioral therapy on postnatal depression: a randomized controlled trial. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 84(5), 294–303.

O'Hara, M. W., & Mc Cabe, J. E. (2013). Postpartum depression: Current status and future directions. *Annual Review of Clinical Psychology*, 9(Volume 9, 2013), 379–407.

<https://doi.org/10.1146/ANNUREV-CLINPSY-050212-185612/CITE/REFWORKS>

Pinna, G., Almeida, F. B., & Davis, J. M. (2022). Allopregnanolone in Postpartum Depression. *Frontiers in Global Women's Health*, 3, 823616.

<https://doi.org/10.3389/FGWH.2022.823616/BIBTEX>

Pinna, G. (2023). Biomarkers and treatments for mood disorders encompassing the neurosteroid and endocannabinoid systems. *Journal of Neuroendocrinology*, 35(2), e13226.

Reddy, D. S., Mbilinyi, R. H., & Estes, E. (2023). Preclinical and clinical pharmacology of brexanolone (allopregnanolone) for postpartum depression: a landmark journey from concept to clinic in neurosteroid replacement therapy. *Psychopharmacology* 2023 240:9, 240(9), 1841–1863. <https://doi.org/10.1007/S00213-023-06427-2>

Santiago-Sanabria, L., Ibarra-Gussi, P. M., Rendón-Macías, M. E., Treviño-Villarreal, P., Islas-Tezpa, D., Porrás-Ibarra, G. D., & van Tienhoven, X. (2023). Postpartum depression: prevalence and associated risk factors in a sample of the Mexican population. *Ginecología y Obstetricia de México*, 91(4), 227–240. <https://doi.org/10.24245/GOM.V91I4.8456>

Sockol, L. E. (2015). A systematic review of the efficacy of cognitive behavioral therapy for treating and preventing perinatal depression. *Journal of Affective Disorders*, 177, 7–21. <https://doi.org/10.1016/J.JAD.2015.01.052>

Van Niel, M. S., & Payne, J. L. (2020). Perinatal depression: A review. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 87(5), 273–277. <https://doi.org/10.3949/CCJM.87A.19054>

Walkery, A., Leader, L. D., Cooke, E., & Vandenberg, A. (2021). Review of allopregnanolone agonist therapy for the treatment of depressive disorders. *Drug Design, Development and Therapy*, 3017–3026.

Zhang, Q., Dai, X., & Li, W. (2022). Comparative efficacy and acceptability of pharmacotherapies for postpartum depression: A systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Pharmacology*, 13, 950004. <https://doi.org/10.3389/FPHAR.2022.950004/BIBTEX>

## ANEXOS

### ANEXO 1: Escala de Depresión de Post-Parto de Edinburgo

#### Cuestionario Sobre Depresión Postnatal Edimburgo (EPDS)

Nombre: \_\_\_\_\_

Dirección: \_\_\_\_\_

Su fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_

Fecha de Nacimiento del Bebé: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

Queremos saber cómo se siente si está embarazada o ha tenido un bebé recientemente. Por favor marque la respuesta que más se acerque a cómo se ha sentido en LOS ÚLTIMOS 7 DÍAS, no solamente cómo se sienta hoy.

Esto significaría: Me he sentido feliz la mayor parte del tiempo durante la pasada semana. Por favor complete las otras preguntas de la misma manera.

- |   |   |
|---|---|
| <p>1. He sido capaz de reír y ver el lado bueno de las cosas<br/>Tanto como siempre<br/>No tanto ahora<br/>Mucho menos<br/>No, no he podido</p>               | <p>6. Las cosas me oprimen o agobian<br/>Sí, la mayor parte de las veces<br/>Sí, a veces<br/>No, casi nunca<br/>No, nada</p>                              |
| <p>2. He mirado el futuro con placer<br/>Tanto como siempre<br/>Algo menos de lo que solía hacer<br/>Definitivamente menos<br/>No, nada</p>                   | <p>7. Me he sentido tan infeliz que he tenido dificultad para dormir<br/>Sí, la mayoría de las veces<br/>Sí, a veces<br/>No muy a menudo<br/>No, nada</p> |
| <p>3. Me he culpado sin necesidad cuando las cosas no salían bien<br/>Sí, la mayoría de las veces<br/>Sí, algunas veces<br/>No muy a menudo<br/>No, nunca</p> | <p>8. Me he sentido triste y desgraciada<br/>Sí, casi siempre<br/>Sí, bastante a menudo<br/>No muy a menudo<br/>No, nada</p>                              |
| <p>4. He estado ansiosa y preocupada sin motivo<br/>No, para nada<br/>Casi nada<br/>Sí, a veces<br/>Sí, a menudo</p>  | <p>9. He sido tan infeliz que he estado llorando<br/>Sí, casi siempre<br/>Sí, bastante a menudo<br/>Sólo en ocasiones<br/>No, nunca</p>                   |
| <p>5. He sentido miedo y pánico sin motivo alguno<br/>Sí, bastante<br/>Sí, a veces<br/>No, no mucho<br/>No, nada</p>  | <p>10. He pensado en hacerme daño a mí misma<br/>Sí, bastante a menudo<br/>A veces<br/>Casi nunca<br/>No, nunca</p>                                       |

**Fuente:** British Journal of Psychiatry June, 1987, Vol. 150 by J.L. Cox, J.M. Holden, R. Sagovsky

## ANEXO 2: Escala de Calificación de Depresión de Hamilton de 17 ítems

### HAMILTON DEPRESSION RATING SCALE

The total Hamilton Depression (HAM-D) Rating Scale provides an indication of depression and, over time, provides a valuable guide to progress.

- Classification of symptoms which may be difficult to obtain can be scored as:  
0 - absent; 1 - doubtful or trivial; 2 - present.
- Classification of symptoms where more detail can be obtained can be expanded to:  
0 - absent; 1 - mild; 2 - moderate; 3 - severe; 4 - incapacitating.
- In general the higher the total score the more severe the depression.
- HAM-D score level of depression:  
10 - 13 mild; 14-17 mild to moderate; >17 moderate to severe.

Assessment is recommended at two weekly intervals.

		Pre-treatment	1 <sup>st</sup> Follow-up	2 <sup>nd</sup> Follow-up
HAM-D Rating Scale Symptoms		Date	Date	Date
1	Depressed mood	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
2	Guilt feelings	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
3	Suicide	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
4	Insomnia - early	0 1 2	0 1 2	0 1 2
5	Insomnia - middle	0 1 2	0 1 2	0 1 2
6	Insomnia - late	0 1 2	0 1 2	0 1 2
7	Work and activities	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
8	Retardation - psychomotor	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
9	Agitation	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
10	Anxiety - psychological	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
11	Anxiety - somatic	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
12	Somatic symptoms GI	0 1 2	0 1 2	0 1 2
13	Somatic symptoms - General	0 1 2	0 1 2	0 1 2
14	Sexual dysfunction - menstrual disturbance	0 1 2	0 1 2	0 1 2
15	Hypochondrias	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4	0 1 2 3 4
16	Weight loss by history	0 1 2	0 1 2	0 1 2
	- by scales	0 1 2	0 1 2	0 1 2
17	Insight	0 1 2	0 1 2	0 1 2

#### TOTAL SCORE

**Fuente:** Hamilton M. Development of a rating scale; for primary depressive illness. Br J Soc Clin Psychol. 1967 Dec;6(4):278-96. (?)

### ANEXO 3: Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg

<p>1. Tristeza observada</p> <p>Representa el abatimiento, la melancolía y la desesperación (algo más que una simple tristeza normal y pasajera) que se refleja en la manera de hablar, la expresión facial y la postura. Evalúe el grado de incapacidad para animarse.</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Sin tristeza</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Parece decaído/a pero se anima sin dificultad</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Parece triste y desgraciado/a la mayor parte del tiempo.</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Parece siempre desgraciado/a. Extremadamente abatido/a.</p> <p>2. Tristeza declarada por el paciente</p> <p>Representa un estado de ánimo depresivo que se siente, sin tener en cuenta si se refleja en la apariencia o no. Incluye tristeza, abatimiento o el sentimiento de que no hay esperanza y nada ni nadie puede ayudarle. Evalúe de acuerdo con la intensidad, la duración y la medida en que el estado de ánimo se ve influido por los acontecimientos</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Tristeza esporádica según las circunstancias.</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Triste o decaído/a, pero se anima sin dificultad.</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Sentimientos generalizados de tristeza o melancolía. El estado de ánimo todavía se ve influido por circunstancias externas.</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Abatimiento, desdicha o tristeza continuada o invariable.</p> <p>3. Tensión interna</p> <p>Representa sentimientos de malestar mal definido, irritabilidad, confusión interna y tensión mental hasta llegar al pánico, terror o angustia. Evalúe de acuerdo con la intensidad, frecuencia, duración y la medida en que se busca consuelo</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Apacible. Sólo tensión interna pasajera</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Sentimientos ocasionales de nerviosismo y malestar indefinido</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Sentimientos continuados de tensión interna o pánico intermitente que el sujeto sólo puede dominar con alguna dificultad</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Terror o angustia tenaz. Pánico irresistible.</p> <p>4. Sueño reducido</p> <p>Representa la reducción de la duración o profundidad del sueño comparada con las pautas normales del sujeto cuando se encuentra bien.</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Duermes como siempre</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Ligera dificultad para dormirse o sueño ligeramente reducido, sueño ligero o perturbado</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Sueño reducido o interrumpido durante al menos 2 h</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Menos de 2 o 3 h de sueño</p> <p>5. Apetito reducido</p> <p>Representa la sensación de pérdida de apetito comparada con el que tiene cuando se encuentra bien. Evalúe según la pérdida del deseo por la comida o la necesidad de forzarse a sí mismo/a para comer.</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Apetito normal o aumentado</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Apetito ligeramente reducido</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Sin apetito. La comida es insípida</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Necesita persuasión para comer algo</p>	<p>6. Dificultades para concentrarse</p> <p>Representa las dificultades para centrar los pensamientos en algo hasta llegar a la falta de concentración incapacitante. Evalúe según la intensidad, frecuencia y grado de incapacidad resultante.</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Ninguna dificultad para concentrarse</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Dificultades ocasionales para centrar los pensamientos</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Dificultades para concentrarse y seguir una idea que reduce la capacidad de leer o mantener una conversación</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Incapacidad de leer o mantener una conversación si no es con gran dificultad</p> <p>7. Laxitud</p> <p>Representa la dificultad para empezar algo o la lentitud para iniciar y realizar las actividades diarias</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Casi sin dificultad para empezar algo. Sin apatía</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Dificultades para empezar actividades.</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Dificultades para empezar actividades rutinarias sencillas que se llevan a cabo con esfuerzo</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Laxitud total. Incapacidad de hacer nada sin ayuda</p> <p>8. Incapacidad para sentir</p> <p>Representa la experiencia subjetiva de un menor interés por el entorno o por actividades que habitualmente dan placer. La capacidad para reaccionar con la emoción adecuada a las circunstancias o personas se ve reducida.</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Interés por el entorno y por otras personas</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Menor capacidad para disfrutar de las cosas que normalmente le interesan</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Pérdida de interés por el entorno. Pérdida de sentimientos respecto a los amigos y conocidos</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. La experiencia de estar emocionalmente paralizado, incapacidad para sentir enfado, pena o placer y una total o incluso dolorosa falta de sentimientos hacia los parientes próximos y amigos.</p> <p>9. Pensamientos pesimistas</p> <p>Representa los pensamientos de culpabilidad, inferioridad, autorreproche, pecado, remordimiento y ruina</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Son pensamientos pesimistas</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Ideas variables de fracaso, autorreproche o autodesprecio</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Autoacusaciones persistentes o ideas definidas, pero aún racionales de culpabilidad o pecado. Cada vez más pesimista respecto al futuro.</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Alucinaciones de ruina, remordimiento o pecado irredimible. Autoacusaciones que son absurdas e inquebrantables.</p> <p>10. Pensamientos suicidas</p> <p>Representa el sentimiento de que no vale la pena vivir, que desearía que le llegara una muerte natural, pensamientos suicidas y preparativos para el suicidio. Los intentos de suicidio en sí no deberían influir en la evaluación</p> <p><input type="checkbox"/> 0. Disfruta de la vida o la acepta tal como viene</p> <p><input type="checkbox"/> 1.</p> <p><input type="checkbox"/> 2. Cansado de vivir. Sólo pensamientos suicidas pasajeros</p> <p><input type="checkbox"/> 3.</p> <p><input type="checkbox"/> 4. Probablemente estaría mejor muerto/a. Los pensamientos suicidas son habituales, y se considera el suicidio como una posible solución, pero sin ninguna intención o plan específico</p> <p><input type="checkbox"/> 5.</p> <p><input type="checkbox"/> 6. Planes explícitos de suicidio cuando se presenta una oportunidad. Preparativos activos para el suicidio</p>
---	---

**Fuente:** Lobo A, Chamorro L, Luque A, Dal-Ré R, Badía X, Baró E y el Grupo de Validación en Español de Escalas Psicosométricas (GVPEEP). Validación de las versiones en español de las Escalas Montgomery-Asberg Depression Rating Scale y Hamilton Anxiety Rating Scale para la evaluación de la depresión y de la ansiedad. Medicina Clínica 2002;118(13):493-9.

#### ANEXO 4: Términos de búsqueda MESH

##### PUBMED

- (“Brexanolone” OR “Zuranolone”) AND "Postpartum Depression" AND "Treatment Outcome"
- "Cognitive Behavioral Therapy" AND "Postpartum Depression" AND "Treatment Outcome"

##### GOOGLE SCHOLAR

- ("Brexanolone" OR "Zuranolone") AND "Postpartum Depression" AND treatment outcome
- "Cognitive Behavioral Therapy" AND "Postpartum Depression" AND "treatment outcomes AND ("Effectiveness" OR "Efficiency" OR "Effects" OR "Efficacy") NOT (pharmacological treatment)

##### OVID

- exp Postpartum Depression/ AND exp Cognitive Behavioral Therapy/
- (exp Postpartum Depression/ OR (postpartum depression or postnatal depression).ti,ab.) AND (Brexanolone or Zuranolone).ti,ab.

##### COCHRANE

- “Depression Postpartum” AND "Cognitive Behavioral Therapy" AND "Treatment Outcome"
- (“Brexanolone” OR “Zuranolone”) AND "Postpartum Depression" AND "Treatment Outcome"