



## **FACULTAD DE FARMACIA**

Grado en Farmacia

# **MANEJO PSICOTERAPÉUTICO Y FARMACOLÓGICO DEL TRASTORNO DEPRESIVO DURANTE EL EMBARAZO Y POSTPARTO**

Memoria de Trabajo Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2020

**Autor:** Noemí Ledesma de Toro  
**Modalidad:** Revisión bibliográfica  
**Tutor/es:** Francisco Navarrete Rueda

## INDICE

1. RESUMEN.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
2.1. Trastorno Depresivo Mayor .....	4
2.2. Trastorno Depresivo Mayor durante el embarazo y postparto ....	5
2.3. Diagnóstico del Trastorno Depresivo Mayor .....	8
2.4. Neuropatología del Trastorno Depresivo Mayor .....	9
2.5. Abordaje terapéutico .....	12
3. OBJETIVOS .....	14
4. METODOLOGÍA .....	15
5. RESULTADOS.....	17
5.1. Manejo psicoterapéutico y farmacológico actual del Trastorno Depresivo Mayor durante el embarazo y postparto.....	17
5.2. Nueva estrategia farmacológica en el manejo de la depresión postparto, la brexanolona.....	29
6. CONCLUSIONES.....	37
7. BIBLIOGRAFÍA.....	38

## 1. RESUMEN

**Introducción:** El Trastorno Depresivo Mayor afecta aproximadamente al 14-23% de las embarazadas y al 10-20% de las mujeres en el postparto. Uno de los principales problemas de su abordaje terapéutico radica en que actualmente hay mucha controversia sobre qué antidepresivos son más seguros y eficaces, ya que hay una gran falta de información sobre la seguridad y tolerabilidad de los tratamientos antidepresivos en el embarazo y la lactancia.

**Objetivos:** Realizar una búsqueda bibliográfica sobre el manejo actual psicoterapéutico y farmacológico del Trastorno Depresivo Mayor durante el embarazo y postparto, además del uso de nuevas estrategias terapéuticas para su tratamiento.

**Metodología:** Se ha realizado una revisión bibliográfica en la base de datos Medline, a través de su buscador Pubmed. Además, se emplearon otras bases de datos oficiales como UpToDate, Cochrane Library o el Sistema del Servicio de Salud Británico (NHS, National Health Service). Aplicando los criterios de inclusión y exclusión se han incluido en el trabajo un total de 14 artículos.

**Resultados:** En un primer bloque se aborda cómo enfocar los tratamientos de los que disponemos en la actualidad para tratar la depresión gestacional y postparto. La psicoterapia más empleada en el embarazo y el postparto es la Terapia Cognitiva-Conductual y la Terapia Interpersonal. Los fármacos más empleados son los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS), siendo los más utilizados en el embarazo la sertralina, el citalopram y el escitalopram, y en el postparto la paroxetina y la sertralina. El segundo bloque evalúa los efectos de la brexanolona como nuevo tratamiento específico para la depresión postparto.

**Conclusiones:** A pesar de las evidencias clínicas de las que se dispone actualmente, es necesario realizar más ensayos clínicos que evalúen la eficacia y seguridad de los tratamientos actuales en ambas etapas con el objetivo de optimizar su abordaje terapéutico. Asimismo, todavía se tiene una experiencia limitada con la brexanolona, por lo que será también importante evaluar su perfil de seguridad y eficacia en el tratamiento de la depresión postparto.

## 2. INTRODUCCIÓN

### 2.1. Trastorno Depresivo Mayor

El trastorno depresivo es una patología neuropsiquiátrica que se puede presentar de manera recurrente o crónica. Se caracteriza por la aparición de sentimientos de tristeza y culpa, desinterés, carencia de libido, disminución de la autoestima, pérdida de concentración, cambios en hábitos alimenticios, alteración del sueño, cansancio, y en casos más graves, la ausencia de las ganas de vivir, acompañado del suicidio<sup>1</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión constituye un problema a nivel global. Se estima que la depresión afecta a cerca de 300 millones de personas y, en el peor de los casos, conlleva a la muerte anual de 300.000 personas por suicidio<sup>2</sup>.

Se han observado varios factores que favorecen la aparición de un trastorno depresivo mayor, los podemos diferenciar en:

#### Factores de riesgo

- Sexo: Entre los 12-55 años, la relación hombre/mujer es de 1:2-3, siendo más frecuente en la mujer.
- Edad: Existe una mayor incidencia en adultos entre los 18-44 años
- Genéticos: Los familiares de primer grado tienen una mayor probabilidad de sufrir un trastorno depresivo
- Acontecimientos vitales: Cambios significativos en las actividades usuales del individuo están acompañados de pensamientos negativos, que desencadenan estrés, ansiedad e incluso depresión.
- Sociales: Se ve aumentada la vulnerabilidad de determinadas personas para el desarrollo de trastornos psiquiátricos
- Psicológicos: Diversas teorías psicoanalíticas avalan la vulnerabilidad del individuo a sufrir un trastorno depresivo a la dificultad para encarar situaciones o estímulos desagradables o reforzar pensamientos positivos.

## Factores etiológicos

- Genéticos: Los familiares de primer grado presentan una mayor probabilidad de padecer un trastorno depresivo
- Factores neuroquímicos: La Noradrenalina (NA) y Serotonina (SER) son los neurotransmisores que están más relacionados con la aparición de un trastorno depresivo, ya que en pacientes diagnosticados de trastorno depresivo se produce una disminución de los niveles del metabolito de NA en sangre y orina (3-metoxi-4-hidroxifenilglicol), además se ha observado en las plaquetas de enfermos depresivos una disminución en los niveles de recaptación de la serotonina. En pacientes que cometieron suicidio, se encontraron niveles bajos de 5-hidroindolacético. También se ha observado que la depresión está implicada con la depleción de los niveles de dopamina.
- Factores endocrinos: Se ha visto que ciertas alteraciones hormonales están relacionadas con el trastorno depresivo, como cambios en la secreción de la hormona de crecimiento (GH), altos niveles de cortisol, hiperplasia hipofisaria y suprarrenal, así como alteraciones en el eje hipotálamo-hipofisario-tiroideo.
- Factores fisiológicos: Se producen alteraciones en el ritmo circadiano y del ciclo del sueño.
- Factores anatómicos: Alteraciones en el sistema límbico, ganglios de la base e hipotálamo<sup>3</sup>.

## **2.2. Trastorno Depresivo Mayor durante el embarazo y postparto**

Ciertas etapas durante la vida de una persona están asociadas a diversas situaciones estresantes que desencadenan la aparición de este trastorno neuropsiquiátrico. Dos de las múltiples situaciones que se pueden llegar a dar son el hecho de ser madre, que incluye tanto el embarazo como el postparto. La etapa gestacional produce una serie de cambios fisiológicos, físicos y sociales que predispone a las mujeres a padecer diferentes modificaciones que alteran su estado de salud, lo que facilita que la depresión se presente de manera frecuente en esta etapa<sup>4</sup>. Al igual que ocurre en la etapa postparto, tras dar a luz se producen grandes cambios hormonales, que junto a una lenta recuperación y a la falta de sueño pueden generar cambios químicos en el cerebro que

conducen al estado depresivo<sup>5</sup>. Junto a estos cambios, aparecen diferentes factores que pueden favorecer su aparición postparto. Con más relevancia se sitúan el estrés cotidiano, problemas con la pareja, estrés en el cuidado del bebé, comportamiento del bebé, baja autoestima y la disforia postparto. Por otra parte, entre aquellos factores que influyen en menor medida se encuentra la ausencia de la pareja, dificultades socioeconómicas, complicaciones y embarazos no deseados<sup>6</sup>.

Los síntomas que aparecen en el Trastorno Depresivo Mayor durante estas etapas son idénticos que los que se presentan con la depresión en la población general y se deben presentar al menos durante dos semanas. Además, existen ciertos signos adicionales que nos pueden indicar posibles episodios de depresión gestacional y postparto, detallados a continuación:

#### Signos del Trastorno Depresivo Mayor en el embarazo:

- Ansiedad excesiva acerca del bebé
- Baja autoestima, como sensación de no estar en condiciones para asumir la maternidad
- Cumplimiento deficiente del cuidado prenatal

#### Signos del Trastorno Depresivo Mayor en el postparto:

- Malestar físico
- Aislamiento social
- Irritabilidad y ansiedad
- Preocupación y desesperación
- Problemas a la hora de crear un vínculo afectivo con el bebé
- Dudas en la capacidad de cuidado del bebé
- Pensamientos de autolesionarse o lesionar al bebé<sup>7, 8</sup>.

Según el Congreso Americano de Obstetras y ginecólogos (ACOG), entre el 14 y el 23% de las mujeres embarazadas sufren alguno de los síntomas relacionados con la depresión<sup>9</sup>. La Organización Mundial de la Salud (OMS) establece que una de cada 10 mujeres sufre depresión postparto (DPP), catalogada como la patología materna más frecuente en esta etapa<sup>10</sup>. Además,

se ha observado que su prevalencia mundial se sitúa entre el 10-20 %, donde un 26% representa a las madres adolescentes y un 38,2% a aquellas mujeres con bajo estatus social y económico<sup>11</sup>.

La elevada prevalencia en ambas etapas exige al personal sanitario realizar un riguroso diagnóstico y control durante el tratamiento no farmacológico y/o farmacológico para asegurar el bienestar tanto de la madre, como del feto o neonato, ya que la mala praxis puede desencadenar una serie de riesgos durante ambos estadios.

#### Riesgos de no tratar la depresión durante el embarazo y postparto

La depresión gestacional viene acompañada del descuido del embarazo, el abandono de controles prenatales, falta de seguimiento médico o consumo de sustancias dañinas (drogas, principalmente alcohol y tabaco), que puede dar lugar a retraso en el desarrollo fetal y alteraciones en el neonato (bajo peso al nacer y menor perímetro craneal). Además, los neurotransmisores y hormonas involucradas en el trastorno depresivo también pueden repercutir en el embarazo, afectando negativamente al desarrollo fetal por la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). El aumento del cortisol en sangre y de catecolaminas afectan a la función placentaria, disminuyendo el flujo sanguíneo uterino y produciendo su irritabilidad.

De igual manera, la depresión postparto afecta la relación madre-hijo/a, lo que conlleva consecuencias negativas en el desarrollo infantil en términos emocionales, conductuales y cognitivos. Además, diversos colaboradores hallaron que preadolescentes cuyas madres habían padecido depresión postparto a los tres meses de dar a luz, presentaron un coeficiente intelectual más bajo. Otro de los estudios reveló la asociación entre la depresión postparto con la violencia de los hijo/as, ya que los hijo/as cuyas progenitoras presentaron DPP pasados tres meses del parto desencadenaron una actitud violenta<sup>12</sup>.

### 2.3. Diagnóstico del Trastorno Depresivo Mayor

Actualmente, en el ámbito clínico se sigue el Manual Diagnóstico Estadístico de los Trastornos mentales (DSM-V), que contiene descripciones, síntomas y otros criterios para diagnosticar trastornos mentales. Las pacientes deben cumplir los criterios descritos en la Tabla 1 para ser diagnosticadas del Trastorno Depresivo Mayor.

**Tabla 1: Criterios DSM-V para el diagnóstico del Trastorno Depresivo Mayor<sup>13</sup>.**

<p><b>A.</b> Presencia de 5 o más de los síntomas anexos a esta fila durante un periodo de dos semanas que representan un cambio respecto a la actividad diaria. Uno de los síntomas debe ser estado de ánimo deprimido o pérdida de placer.</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día (En niños y adolescentes se puede presentar como un estado de ánimo irritable.</li> <li>2. Disminución notable de interés o de placer en todas o casi todas las actividades casi todos los días</li> <li>3. Pérdida de peso o aumento de peso sin estar a dieta (En niños no se considera el aumento de peso)</li> <li>4. Insomnio o hipersomnio casi todos los días.</li> <li>5. Agitación psicomotora o retraso casi todos los días.</li> <li>6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días.</li> <li>7. Sentimientos de inutilidad, culpa excesiva o inapropiada</li> <li>8. Disminución de la capacidad de pensar o de concentrarse.</li> <li>9. Pensamientos recurrentes de muerte (Miedo a morir o planes de suicidio)</li> </ol>
<p><b>B.</b> Los síntomas causan angustia o deterioro clínicamente significativo en el ámbito social, laboral u otras áreas importantes de funcionamiento</p>	
<p><b>C.</b> El episodio no es atribuible a los efectos fisiológicos de una sustancia o condición médica.</p>	
<p>Nota: Los criterios A-C representan un episodio mayor de depresión. Respuestas a una pérdida significativa puede incluir síntomas del criterio A, que pueden parecer un trastorno depresivo. En estos casos se requiere el juicio clínico del historial del individuo.</p>	
<p><b>D.</b> La aparición del episodio depresivo mayor no se explica mejor por un trastorno esquizoafectivo, esquizofrenia, trastorno esquizofreniforme, trastorno delirante u otro estado de esquizofrenia especificado, no especificado y otros trastornos psicóticos.</p>	
<p><b>E.</b> Nunca ha habido un episodio maníaco o un episodio de hipomanía. Nota: Esta exclusión no se aplica si son inducidos por otras sustancias o atribuibles a los efectos fisiológicos de otra condición médica</p>	

## **2.4. Neuropatología del Trastorno Depresivo Mayor**

### Hipótesis monoaminérgica

Existe evidencia científica de que niveles anormales de neurotransmisores monoaminérgicos (serotonina, noradrenalina, dopamina), que actúan regulando la función de diferentes regiones del sistema nervioso central, estarían directamente relacionados con la aparición del trastorno Depresivo. La serotonina es la encargada del comportamiento social, apetito, estado de ánimo, actividad sexual, memoria y ciclo de vigilia-sueño, la noradrenalina regula el estado de alerta y estrés, y la dopamina tiene un importante papel en la motivación y la recompensa. La hipótesis monoaminérgica explica que aquellos pacientes diagnosticados de trastorno depresivo sufren una disminución de los niveles de serotonina, noradrenalina y dopamina. Este efecto vendría acompañado de la sobreexpresión de la monoamina-oxidasa A (MAO-A), enzima encargada de la degradación de monoaminas, afectando la transmisión monoaminérgica<sup>14, 15</sup>.

### Eje hipotalámico-hipófisis-adrenal (HHA)

El estrés es percibido por la corteza cerebral mediante situaciones de alarma y/o alerta, y es transmitida al hipotálamo que conduce a la activación del eje HHA. La actividad de HHA está regulada por el factor liberador de corticotropina (CRF) y la vasopresina (AVP) secretada por el hipotálamo, que a su vez estimula la hormona pituitaria para secretar la hormona corticotropa (ACTH). Ésta viaja a través de la circulación sanguínea a las glándulas suprarrenales localizadas en el riñón donde se activa la secreción de glucocorticoides (cortisol). Los glucocorticoides ejercen un control por retroalimentación de la secreción de CRF, AVP y ACTH dentro del eje HHA. Además, controlan funciones periféricas como metabolismo e inmunidad, y tienen varios efectos centrales, ya que regulan la supervivencia neuronal, la neurogénesis, el tamaño del hipocampo, la formación de nuevos recuerdos y la evaluación emocional de los acontecimientos, siendo un vínculo clave entre estrés y funcionamiento cerebral.

### Procesos inflamatorios

Durante el trastorno depresivo existe evidencia de que se producen procesos inflamatorios mediados por el aumento en sangre periférica y en líquido cefalorraquídeo de citocinas inflamatorias (TNF- $\alpha$ , IL e IL-6). Las citocinas pueden afectar al comportamiento de múltiples formas, ya que influyen en el metabolismo de las monoaminas (noradrenalina, serotonina y dopamina) y en funciones endocrinas (aumento de los niveles de cortisol)

### Neuro-plasticidad y neurogénesis

Los circuitos y conexiones neuronales están sujetos a ciertas modificaciones y reorganizaciones. Estas modificaciones reciben el nombre de neuroplasticidad. La disminución de la neuroplasticidad se produce en consecuencia de alteraciones en los procesos que modulan la respuesta del estrés. Los factores neurotróficos como el factor de crecimiento derivado del cerebro (BDNF) son los encargados de garantizar la supervivencia neuronal y regulan la neurogénesis, es decir, la producción de nuevas neuronas. Estos factores ejercen su acción durante el desarrollo, maduración y mantenimiento neuronal y es regulado mediante mecanismos implicados en el estrés. Alteraciones en la regulación de los factores neurotróficos, incluido el BDNF, pueden contribuir a su propia disminución, además de la disminución de la neurogénesis en el hipocampo, la atrofia cerebral y la muerte neuronal<sup>16</sup>.

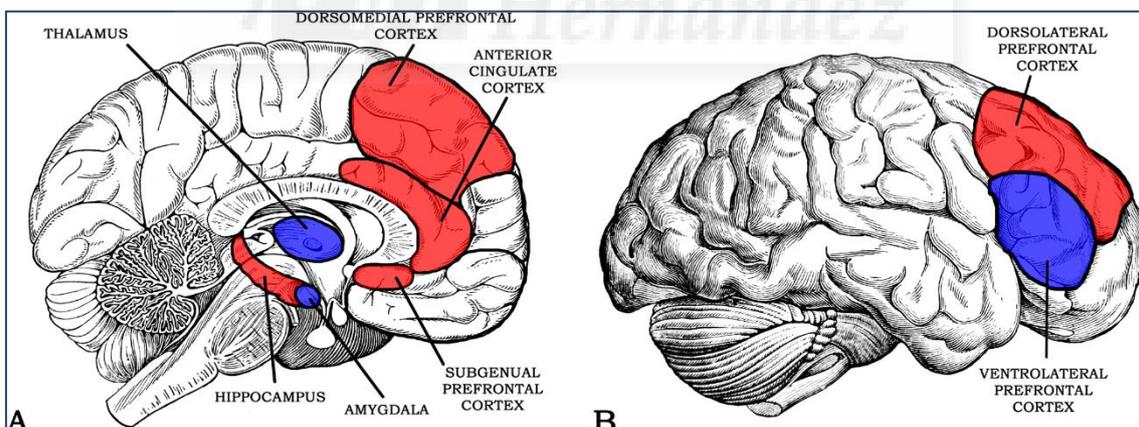
### Cambios estructurales y funcionales en el cerebro

La depresión es un trastorno cerebral complejo que viene acompañado de ciertas anormalidades estructurales que varía entre pacientes. Varios estudios sugieren que se produce una reducción total del volumen cerebral, atrofia de la materia gris y cambios anatómicos consistentes involucrando hipocampo, amígdala, corteza dorso-temporal prefrontal (PFC) y la corteza cingulada anterior (ACC). Además, se ha asociado un volumen reducido en ACC e hipocampo, junto a la atrofia significativa en el volumen de la amígdala en pacientes no tratados. Estudios *post-mortem* han revelado una pérdida en la densidad de las células de la glía y una disminución del tamaño neuronal, siendo estos cambios

cito-arquitectónicos más pronunciados en la PFC. Finalmente, los cambios micro-anatómicos también han sido reportados en el hipocampo, donde se observa un aumento en la densidad de neuronas piramidales, células granulares y gliales<sup>17</sup>.

Cabe destacar, que se han realizado estudios de neuroimagen en el trastorno depresivo mediante métodos que miden las señales que se perciben de la energía cerebral fruto del metabolismo energético aplicando técnicas de neuroimagen. La medición de la absorción de fluorodexiglucosa y el flujo sanguíneo cerebral muestran aquellas regiones cerebrales alteradas en el Trastorno Depresivo Mayor, reflejadas en la Figura 1. En las áreas azules el metabolismo aumenta y en las áreas rojas disminuye. Las regiones más afectadas son la corteza prefrontal, el giro cingulado anterior y el lóbulo temporal con diferentes resultados en las subregiones de dichas áreas<sup>16</sup>:

- Aumento de la actividad: Corteza ventrolateral prefrontal, amígdala y tálamo
- Disminución de la actividad: Corteza dorsolateral prefrontal, corteza dorsomedial prefrontal, corteza cingulada anterior dorsal e hipocampo .



### Alteraciones diferenciales en mujeres con depresión en embarazo y postparto.

La depresión en el embarazo y postparto no está bien estudiada por lo que no se conocen con exactitud qué sucesos diferenciales ocurren en el cerebro de estas mujeres en comparación con el cerebro de la población en general. Por este motivo se sigue tratando como cualquier depresión, pero no debe ser considerada como tal, ya que en el embarazo y postparto se experimentan cambios hormonales y estructurales importantes.

Las hormonas involucradas en el embarazo y postparto, como los estrógenos y la progesterona, tienen un importante papel en la actividad y química cerebral de los trastornos depresivos, ya que interactúan con ciertas áreas del cerebro relacionadas con el estado anímico y se las ha relacionado con actividad ansiolítica y antidepresiva, por ser moduladores alostéricos positivos del receptor GABA-A. Fluctuaciones repentinas de estas hormonas durante el embarazo y postparto podrían explicar el desarrollo de la sintomatología depresiva. Durante el embarazo los niveles de progesterona aumentan 10-18 veces más y los niveles de estrógenos hasta 1000 veces. Durante el parto, los niveles de estrógenos y progesterona caen drásticamente. Además, también hay cambios significativos en otras hormonas como la prolactina, oxitocina y la hormona liberadora de corticotropina. A pesar de ello, no existen diferencias consistentes en los niveles hormonales en las mujeres que sí desarrollan depresión postparto y las que no<sup>18</sup>. Otro dato interesante es que mediante la resonancia magnética funcional se ha observado que la amígdala (normalmente hiperactiva en personas diagnosticadas de depresión y ansiedad) se encuentra menos activa en las mujeres con depresión postparto. A pesar de ello, hay pocas investigaciones al respecto<sup>19</sup>.

### **2.5. Abordaje terapéutico**

Actualmente, existen ciertas discrepancias entre profesionales sanitarios sobre qué estrategias terapéuticas son más adecuadas para combatir la enfermedad de forma eficaz y segura. En cualquier caso, el abordaje del trastorno depresivo se centra en la combinación de los recursos farmacológicos y psicoterapéuticos para restaurar el estado de ánimo y el afán de vivir.

Los objetivos terapéuticos que se persiguen en el tratamiento del trastorno depresivo mayor, y más concretamente en el que acontece durante el embarazo o el postparto, son los siguientes<sup>20, 21</sup>:

1. Tratamiento de los componentes cognitivos, afectivos, motivacionales, conductuales y fisiológicos que conforman el síndrome.
2. Detección y modificación de los pensamientos automáticos, como productos de las distorsiones cognitivas.
3. Evitar recidivas perinatales.
4. Mejorar el estado anímico, minimizando los riesgos para el embrión o feto en desarrollo.
5. Disminuir el estrés perinatal.
6. Recuperar la funcionalidad normal.

Sin embargo, existen una serie de riesgos y limitaciones que dificultan el abordaje terapéutico durante el embarazo y postparto. Por razones éticas, no existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados que permitan conocer la eficacia y/o seguridad del uso de antidepresivos durante gestación, por la posible asociación de éstos a efectos adversos, ya que se han reportado casos de embriotoxicidad, teratogenicidad y abortos espontáneos. Además, la gran mayoría de fármacos, incluidos los antidepresivos, se excretan a través de la leche materna, pudiendo ocasionar efectos perjudiciales para el lactante a corto y/o largo plazo.

El tratamiento requiere un análisis riguroso del balance beneficio-riesgo, incluyendo perfil de seguridad, efectos secundarios, comorbilidad, interacciones, preferencias y coste de la paciente, ya que el uso o no de antidepresivos puede generar igualmente un riesgo en ambos estadios si no se utilizan de manera correcta<sup>22</sup>. Con el fin de obtener información verídica, dicho trabajo tratará de aportar mediante una revisión bibliográfica los abordajes psicoterapéuticos y farmacológicos más empleados en la actualidad, así como la nueva incorporación del fármaco brexanolona, recientemente autorizado por la FDA como terapia específica en la depresión postparto<sup>23</sup>.

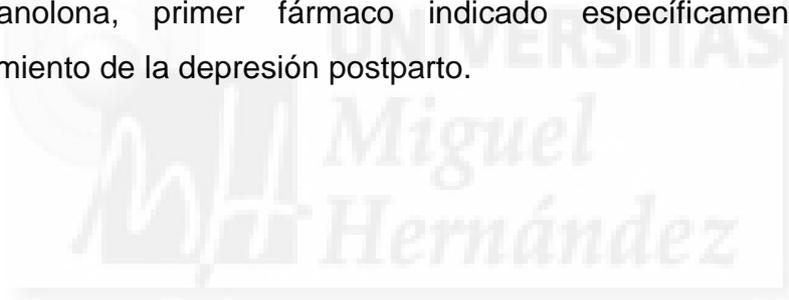
### **3. OBJETIVOS**

#### **Objetivo general**

Realizar una búsqueda bibliográfica sobre el manejo actual psicoterapéutico y farmacológico del Trastorno Depresivo Mayor durante el embarazo y postparto, además del uso de nuevas estrategias terapéuticas para su tratamiento.

#### **Objetivos específicos**

- Aportar información sobre las herramientas psicoterapéuticas y farmacológicas que se emplean actualmente en el tratamiento del trastorno depresivo durante el embarazo y/o el postparto.
- Evaluar las evidencias que avalan la utilidad terapéutica de la Brexanolona, primer fármaco indicado específicamente para el tratamiento de la depresión postparto.



#### 4. METODOLOGÍA

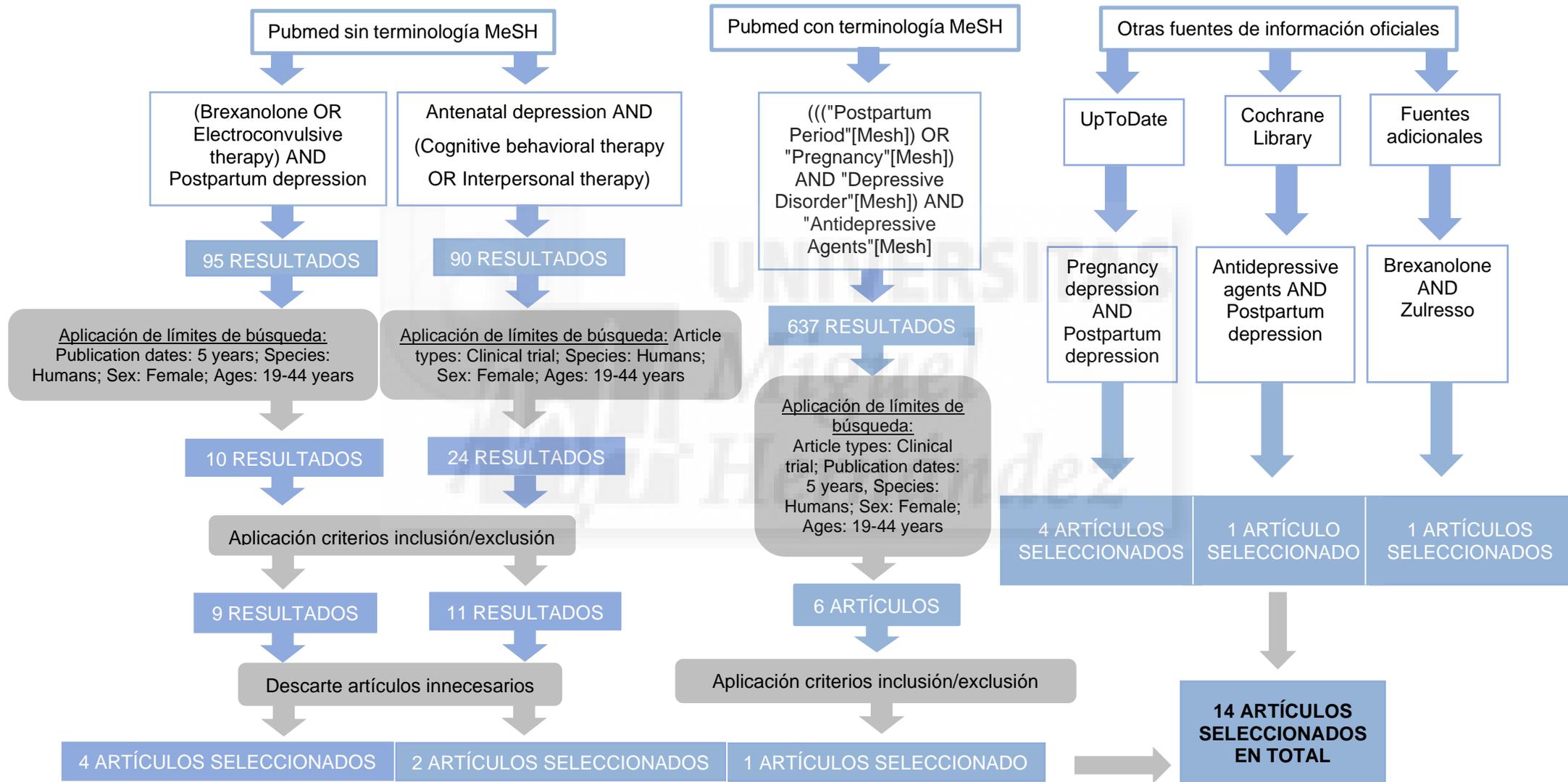
En primer lugar, se ha realizado una revisión bibliográfica empleado la base de datos Pubmed sobre la psicoterapia y los fármacos empleados en mujeres durante la depresión gestacional o postparto utilizando tres cajas de búsqueda, en dos de ellas no se utilizó la terminología MeSH y se emplearon las palabras clave: “Brexanolone”, “Electroconvulsive therapy”, “Postpartum/Antenatal depression”, “Cognitive behavioral therapy” e “Interpersonal thrapy”. En la caja de búsqueda restante sí se utilizó la terminología MeSH, utilizando las siguientes palabras clave: “Depressive Disorder”, “Pregnancy”, “Postpartum period” y “Antidepressive agents”. Las tres cajas de búsqueda fueron combinadas con los operadores booleano AND y OR, para obtener resultados que relacionen en cada búsqueda los términos descritos. Para acotar la búsqueda se emplearon diferentes filtros (temporales, especies, sexo, edad y tipos de artículos). Finalmente, se emplearon otras bases de datos oficiales como UpToDate, Cochrane Library, Sistema del Servicio de Salud Británico (NHS, National Health Service) e Información del Medicamento recopilado en la revista P&T (Pharmacy & Therapeutics).

##### Selección de artículos

Los artículos encontrados fueron seleccionados en base al título, abstract y palabras clave. Los incluidos, tras esta selección, fueron analizados para asegurar que se cumpliesen los siguientes criterios:

- Criterios de inclusión:
  - Artículos que incluyeran información sobre fármacos y/o estrategias psicoterapéuticas empleadas en mujeres con sintomatología depresiva o riesgo durante el embarazo y postparto
  - Se incluyeron artículos publicados en los últimos 17 años
  - Se aceptaron revisiones sistemáticas y metaanálisis.
- Criterios de exclusión:
  - Artículos que incluyan datos sobre mujeres embarazadas o durante el periodo postparto que presenten trastornos neurológicos diferentes al trastorno depresivo mayor, ansiedad o psicosis.
  - Artículos no publicados en inglés o en español

**Figura 2:** Diagrama de flujo de los resultados de búsqueda obtenidos.



## 5. RESULTADOS

Tras la búsqueda inicial, la aplicación de los límites de búsqueda y los criterios de inclusión y exclusión, finalmente se analizan 14 artículos seleccionados (Figura 2) sobre los tratamientos psicoterapéuticos y farmacológicos empleados en la actualidad en mujeres diagnosticadas de trastorno depresivo mayor durante el embarazo y postparto, así como aquellos relacionados con la brexanolona como nueva estrategia farmacológica indicada en la depresión postparto.

### 5.1. Manejo psicoterapéutico y farmacológico actual del Trastorno Depresivo Mayor durante el embarazo y el postparto

La selección del medicamento adecuado de la depresión mayor en ambas etapas depende en muchas ocasiones de la gravedad de la enfermedad, que se podría clasificar en leve-moderada y grave. La depresión mayor leve-moderada, se caracterizan por presentar cinco o seis de los síntomas descritos en el DSM-V y una puntuación inferior a 20 en el cuestionario de autoevaluación de la depresión de nueve ítems (PHQ-9). Las pacientes no manifiestan un comportamiento suicida o un deterioro obvio del funcionamiento, y son menos propensas a desarrollar complicaciones psicóticas y catatónicas. La depresión mayor grave se caracteriza por manifestar siete o nueve síntomas depresivos descritos en el DSM-V con una puntuación superior o igual a 20 en el (PHQ-9). Además, informan de ideas y comportamientos suicidas, demostrando un deterioro del funcionamiento y, a menudo, manifiestan un juicio deficiente que pone al paciente y a otros (incluidos los niños) en riesgo de daño inminente. Los pacientes pueden desarrollar complicaciones psicóticas y catatónicas, y a menudo tienen antecedentes de episodios depresivos severos o recurrentes.

#### Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor leve-moderado durante el embarazo y el postparto.

La mejor evidencia apoya el uso de la psicoterapia, como la terapia cognitivo-conductual (TCC) o la terapia interpersonal (TIP), sin descartar el uso de

antidepresivos. Si la paciente fue tratada con éxito con una psicoterapia antes o durante del embarazo, se usa la misma estrategia durante la gestación y postparto. De igual manera ocurre con la farmacoterapia.

La psicoterapia estructurada está recomendada como primera línea en el embarazo. El tratamiento con antidepresivos es una alternativa a la psicoterapia estructurada si: 1) la psicoterapia no está disponible o no es aceptable para los pacientes, 2) los pacientes prefieren la farmacoterapia, y 3) los pacientes tienen antecedentes de depresión severa.

En la depresión postnatal, también se recomienda como tratamiento inicial el uso de psicoterapia (TCC o TIP), siendo posible el uso de antidepresivos (ISRS o IRSN) como terapia alternativa razonable, incluso en la lactancia, ya que diversas guías de consenso justifican que los beneficios son superiores a los riesgos potenciales en los lactantes. La psicoterapia estructurada para tratar la depresión prenatal y posnatal consiste en TCC o TIP, con un límite de 6 a 10 sesiones durante el embarazo y de 6-12 sesiones durante el postparto.

- *Terapia Cognitiva-Conductual*

La terapia conductual tiene como objetivo cambiar los comportamientos problemáticos que ocurren en respuesta a pensamientos disfuncionales, síntomas depresivos y estímulos ambientales, con técnicas de reestructuración cognitiva (reformular los pensamientos distorsionados probándolos empíricamente y considerando explicaciones más benignas) y técnicas específicas (activación conductual, resolución de problemas, relajación muscular y ejercicio físico).

- *Psicoterapia interpersonal*

La psicoterapia interpersonal tiene como objetivo modificar las transiciones de roles (cambios importantes en los roles o circunstancias de la vida) y las disputas de roles (conflictos con otros por las diferentes expectativas sobre la relación)<sup>24, 25</sup>.

**a)** Ensayo piloto aleatorizado y controlado sobre la Terapia Cognitiva Conductual realizado por Burns y cols. (2013). Se aleatorizaron a 36 mujeres

que cumplían los criterios de depresión a través de CIE-10 y la entrevista clínica revisada CIS-R, para recibir 12 sesiones de TCC (18 mujeres) o atención habitual (18 mujeres). El seguimiento se realizó tras 15-33 semanas de tratamiento. El 72% (13/18) de las mujeres aleatorizadas al azar en TCC completaron 9 o más sesiones y un 76,9% (10/13) de ellas asistieron a las 12 sesiones. El 81% de las mujeres (29/36) pudieron ser seguidas a las 15 semanas y el 75% (27/36) a las 33 semanas. La gestación media al finalizar el estudio era de unas 32 semanas.

A las 15 semanas, el 68,7% del grupo TCC no cumplió los criterios de depresión CIE-10 en comparación a un 38,5% del grupo que recibió únicamente la atención habitual. Por tanto, las mujeres que recibieron TCC presentaron 3,6 veces más probabilidades de recuperación a las 15 semanas en comparación con el otro grupo. El grupo de TCC tuvo un puntaje promedio CIS-R que fue 10 puntos más bajo que aquellos en el grupo con atención habitual. A las 33 semanas, el 81,2% del grupo de TCC no cumplió los criterios de CIE-10 en comparación con un 36,4% del otro grupo. Además, la puntuación media de CIS-R fue 12,6 puntos menos en el grupo TCC en comparación con el grupo que recibió atención habitual<sup>26</sup>.

- b)** Ensayo clínico aleatorizado y controlado sobre la Terapia Interpersonal en el embarazo realizado por Margaret y cols. (2013). La duración del ensayo fue de 36 semanas y participaron 50 mujeres embarazadas de 6-36 semanas de gestación en edades comprendidas entre 18-45 años. Las participantes se aleatorizaron en dos grupos, uno de ellos recibió terapia interpersonal (25 mujeres) y el otro grupo programas educativos (25 mujeres).

El estado de ánimo del grupo de tratamiento con psicoterapia interpersonal mejoró más que el grupo de programas de educación en los puntajes de la escala de depresión postnatal de Edimburgo, siendo de un 33,3% en el grupo de psicoterapia interpersonal frente a un 11,8% en el grupo del programa de educación para padres.

El efecto del tratamiento fue significativamente mejor en el grupo que recibió TIP en las puntuaciones en la escala de depresión de Hamilton y el Inventario de depresión de Beck. Además, el 52,4 % del grupo TIP tuvo una mejora de los síntomas en la escala de depresión de Hamilton y el Inventario de depresión en comparación con los sujetos control, que obtuvieron un 29,4% y 23,5%, respectivamente.

Finalmente, el grupo de psicoterapia interpersonal tuvo una tasa de recuperación del 60%, frente a un 15.4% del programa de control educativo para padres. La tasa de recuperación en la escala de depresión de Hamilton fue del 19% en el grupo de psicoterapia interpersonal y de 0% en el grupo de control de educación para padres<sup>27</sup>

En aquellas pacientes donde aparezcan resistencias al tratamiento tanto en el embarazo como en el postparto, es recomendable aumentar el número de sesiones (12 o 16, en lugar de 8 sesiones) o aumentar la frecuencia de estas en caso de una respuesta parcial o en caso de una respuesta mínima, cambiar de psicoterapia o añadir un tratamiento complementario en función de la disponibilidad y preferencias de la paciente. En aquellas pacientes que no responden, la elección del tratamiento depende del grado de deterioro funcional. Para aquellas con discapacidad mínima en el embarazo y en ausencia de medicamentos se sugiere la psicoterapia de apoyo, y para la discapacidad sustancial se sugiere la farmacoterapia (sertralina, citalopram y escitalopram), sola o combinada con la psicoterapia de apoyo. Además, existe la posibilidad de tratamientos complementarios diferentes como: acupuntura, terapia de luz brillante, ejercicio, yoga, terapia familiar, terapia de pareja, ácido fólico, masaje, complementos con ácidos grasos omega-3 o S-adenosil metionina. Sin embargo, en ausencia de respuesta en el postparto se sugiere recurrir al uso de antidepresivos compatibles con la lactancia materna, como los ISRS (paroxetina, sertralina, escitalopram, fluoxetina y fluvoxamina) o como alternativa los IRSN (mirtazapina y nortriptilina)<sup>24, 25</sup>.

## Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor grave durante el embarazo.

El tratamiento de elección son los medicamentos antidepresivos, dado que existe un cierto consenso en cuanto a que los beneficios que pueden aportar los antidepresivos son mayores a los riesgos potenciales en el feto. La psicoterapia muchas veces está indicada como adyuvante a la farmacología, a menos que los síntomas incapaciten su participación. La selección de los antidepresivos durante el embarazo se rige por: eficacia y tolerabilidad, posibles efectos adversos fetales y maternos, interacciones, antecedentes familiares con antidepresivos y la administración previa de otros medicamentos. Las pacientes que han sido tratadas exitosamente con antidepresivos antes del embarazo deben recibir el mismo fármaco. No hay evidencia convincente de que la seguridad de la exposición fetal difiera entre los antidepresivos. La única excepción son los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), que no se usan durante el embarazo ya que estudios en animales los relacionan con anomalías congénitas.

Para pacientes que no han sido tratadas con antidepresivos en el pasado, se sugieren los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) como tratamiento inicial, ya que no están asociados con defectos congénitos en los estudios realizados. Entre los ISRS, se prefiere la sertralina, pero el citalopram y escitalopram se consideran buenas alternativas, ya que los tres se han asociado en estudios de observación con riesgo bajo o nulo de teratogenicidad. Al contrario de ellos, se encuentra la fluoxetina que no se considera una buena opción como primera línea, y la paroxetina se evita en muchas ocasiones como tratamiento inicial porque múltiples estudios de observación señalan que puede estar asociada con un pequeño riesgo absoluto de defectos cardíacos congénitos.

Para las pacientes resistentes al tratamiento se recomienda que los médicos reconfirmen el diagnóstico del paciente y optimicen la dosis. Si los pacientes no responden al tratamiento se sugiere cambiar a un ISRS diferente. Las pacientes pueden no responder a múltiples ensayos de ISRS, por lo que en estos casos la

recomendación es cambiar a un IRSN. Los IRSN son los segundos antidepresivos prescritos con mayor frecuencia en mujeres embarazadas, el más utilizado es la venlafaxina porque es del que se dispone de más experiencia en pacientes embarazadas. Además, el riesgo de anomalías congénitas con venlafaxina se considera bajo.

Cuando las pacientes no responden a los ISRS ni a la venlafaxina, se pueden utilizar otras estrategias farmacológicas que incluyen duloxetina, bupropion, mirtazapina y antidepresivos tricíclicos. Además, también se tendrían estrategias no farmacológicas como la estimulación magnética transcraneal repetitiva o la terapia electroconvulsiva (TEC)<sup>28</sup>.

Las evidencias que avalan el uso de antidepresivos en el tratamiento de la depresión grave durante el embarazo se basan en ensayos clínicos observacionales. Uno de ellos trata sobre el tratamiento con psicoterapia y/o farmacoterapia en la depresión perinatal realizado por Caulia y cols. (2019). En dicho ensayo se reclutaron a 318 mujeres durante el segundo y tercer trimestre de embarazo. Las mujeres se estratificaron en tres grupos en función al riesgo de padecer depresión postparto:

- En el grupo HR (91 mujeres) se incluyeron mujeres con alto riesgo de padecer DPP y con sintomatología depresiva clínicamente significativa.
- En el grupo LR (89 mujeres) se incluyeron mujeres sin síntomas depresivos clínicamente significativos, pero con algún factor de riesgo.
- En el grupo NR (138 mujeres) participaron mujeres sin síntomas depresivos ni factores de riesgo.

Para el ensayo y posterior evaluación, el apoyo social se medía a través de la Escala de Previsión Social de 24 ítems y los síntomas depresivos y/o ansiedad a través de tres escalas: Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (EPDS), el Inventario de Depresión de Beck II (BDI-II) y el Cuestionario de Ansiedad Estado-Rasgo (STAI Y1-Y1). El tratamiento que se empleó en los tres estudios fue el siguiente: 1) en el grupo RH, 76 de 91 mujeres decidieron recibir la psicoterapia interpersonal (IPM), de las cuales 32 fueron tratadas solo con IPM,

7 decidieron seguir el tratamiento farmacológico con antidepresivos ISRS (sertralina o paroxetina), 26 fueron tratadas con IPM y recibieron tratamiento farmacológico pero abandonaron, y 11 ya tomaban medicamentos psicótrópos o antidepresivos al inicio del tratamiento; 2) en el grupo LR 42 mujeres decidieron seguir la IPM y 47 la rechazaron, y posteriormente 5 de las 42 interrumpieron la intervención; y 3) en el grupo NR, todas las mujeres recibieron sesiones de intervención educativa y fueron evaluadas posteriormente.

Los resultados a los dos meses del postparto en el grupo RH fueron los siguientes: de las 76 mujeres que recibieron IPM, 51 (67,1%) no presentaron sintomatología depresiva y en 25 (32,9%) persistían los síntomas, de los cuales 1 fue en las mujeres que fueron solo tratadas con IPM, 3 en aquellas mujeres que fueron tratadas con ISRS, 14 en las que fueron tratadas con IMP y antidepresivos, pero abandonaron, y por último 7 que ya tomaban medicamentos al inicio del estudio. Por otra parte, en los grupos LR y NL solo un 2,3% en ambos grupos desarrollaron depresión postparto.

Finalmente, a los 12 meses postparto se investigó si las mujeres seguían teniendo sintomatología depresiva. En el grupo HR, de las 25 mujeres donde persistían los síntomas, 20 (80%) mujeres remitieron, 2 (8%) presentaban síntomas depresivos persistentes, pero no estuvo relacionado con el uso de ISRS, y 3 (12%) se perdieron durante el seguimiento. Con respecto a los grupos LR y NR, de las 5 mujeres sintomáticas a los 2 meses postparto, 2 se recuperaron y 3 se perdieron durante el seguimiento<sup>29</sup>.

### Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor grave durante el postparto

El tratamiento inicial será el uso de antidepresivos, en combinación o no con psicoterapia, ya que se establece que los beneficios de los antidepresivos son superiores a los posibles riesgos en el neonato en caso de lactancia. La monoterapia farmacológica con psicoterapia está indicada en aquellos casos con antecedentes de mala respuesta a múltiples antidepresivos, y para las pacientes con la intención de suicidarse o infanticidio se recomienda el tratamiento inicial con TEC.

La selección del antidepresivo dependerá principalmente de su historial y de los posibles efectos adversos para la madre y el lactante. Las pacientes que fueron tratadas antes o durante sus embarazos exitosamente con un antidepresivo, deben continuar con el mismo tratamiento, siempre y cuando sea compatible con la lactancia materna. De lo contrario, la modificación del fármaco puede desencadenar recaídas y exposición a diferentes drogas. Para aquellas pacientes que no han sido tratadas con antidepresivos en el pasado, se recomienda el tratamiento inicial con ISRS debido a su eficacia y tolerabilidad en la depresión postparto, siendo una alternativa los IRSN, mirtazapina y nortriptilina. Entre los ISRS se sugiere la paroxetina o sertralina porque los efectos adversos en los lactantes parecen ser bajos e indetectables en diversos estudios. Con menor frecuencia se prescriben el escitalopram, la fluoxetina y la fluvoxamina, por la escasez de estudios en comparación con los ISRS.

Cuando la respuesta a los fármacos es mínima, se recomienda cambiar los antidepresivos en lugar de añadir un segundo fármaco (cambiar a otro ISRS o a un IRSN, pudiendo ser desvenlafaxina, duloxetina o venlafaxina, un antidepresivo atípico como bupropión o mirtazapina, o un tricíclico como la nortriptilina). Sin embargo, para una respuesta parcial se añade un segundo fármaco compatible con la lactancia materna, en lugar de cambiar los antidepresivos. Las opciones para la farmacoterapia complementaria incluyen antipsicóticos de segunda generación, litio y triyodotironina. Si los pacientes con depresión grave unipolar postparto grave reciben psicoterapia como tratamiento inicial y no responden después de varias sesiones, se sustituye la psicoterapia por antidepresivos<sup>30</sup>.

Para evaluar la eficacia de diferentes antidepresivos durante el postparto, se realizó un metaanálisis de seis ensayos clínicos aleatorizados y controlados sobre el tratamiento con antidepresivos en la depresión postparto donde participaron 596 mujeres. Se evaluó la respuesta y la remisión de la sintomatología depresiva en diversos ensayos que compararon diferentes antidepresivos con placebo, tratamiento usual, intervenciones psicoterapéuticas u otras intervenciones farmacoterapéuticas.

En la comparación de antidepresivos vs placebo, participaron cuatro estudios. Dos de ellos (106 mujeres) compararon los ISRS (sertralina y paroxetina), realizado por Hantsoo (2013) y Yonkers (2008), respectivamente, con placebo. Los otros dos estudios (127 mujeres) compararon los ISRS (fluoxetina y sertralina) con placebo realizados por Appleby (1997) y Bloch (2012), respectivamente, donde ambos recibieron terapia psicológica adicional (TCC). Se evaluó la respuesta y remisión, excepto el de la sertralina. Se obtuvo una probabilidad del 43% mayor de respuesta en aquellos tratados con ISRS en comparación con los tratados con placebo y un 79% más de posibilidad de remisión en aquellas mujeres asignadas al azar a ISRS en comparación con las asignadas a placebo.

Por otra parte, un estudio en 254 mujeres que realizó Sharp y cols. (2010) comparó los antidepresivos (citalopram, fluoxetina o sertralina) frente al tratamiento habitual, donde los resultados fueron evaluados después de cuatro semanas. Los resultados mostraron una remisión mayor en aquellas mujeres tratadas con antidepresivos en comparación con el tratamiento habitual después de cuatro semanas (37,2% frente a 17,6%).

Otro de los estudios realizado por Sharp y cols. (2010) comparó los antidepresivos con visitas de escucha, realizándose la evaluación a las 18 semanas. Los antidepresivos no fueron más efectivos que las visitas de escucha, con remisión de la depresión en el 46.5% (60/129) de las mujeres asignadas al azar a los antidepresivos en comparación con el 44.8% (56/125) de las mujeres asignadas al azar a las visitas de escucha.

El último estudio (106 mujeres) realizado por Wisner y cols. (2006) comparó sertralina (ISRS) vs nortriptilina (TCA) y no se encontraron diferencias significativas en la efectividad para tratar la depresión postparto tras ocho semanas de tratamiento. La proporción de mujeres que respondieron fue de un 56% (31/55) en las mujeres aleatorizadas a sertralina y 69% (37 / 54) en las mujeres asignadas al azar a nortriptilina. Tampoco hubo diferencias en la proporción de mujeres que remitieron, siendo un 46% (25/55) de mujeres

aleatorizadas a sertralina frente a un 48% (26/54) de mujeres aleatorizadas a nortriptilina<sup>31</sup>.

Cuando no se obtiene respuesta al tratamiento, la TEC resulta ser una buena opción para conseguir una acción rápida. Existen pocos estudios de madres expuestas a fármacos anestésicos durante la TEC, pero parece que el riesgo de que pasen a la leche materna es bajo y los estudios observacionales aseguran que es segura y beneficiosa para la depresión posnatal<sup>30</sup>.

En el ensayo realizado por Rundgren y cols. (2018), se comparó el resultado de la TEC para pacientes con depresión o psicosis durante los 6 meses postparto con el de pacientes tratadas con diagnósticos similares fuera de este periodo. La TEC administrada se dividió en dos grupos: Grupo de tratamiento temprano (0-6 semanas postparto) y grupo de tratamiento tardío (6 semanas-6 meses postparto), donde se designaron sujetos de comparación para cada caso que recibieron TEC para la depresión o psicosis, pero no habían dado a luz en los últimos 6 meses. En el grupo temprano del tratamiento, más casos que controles respondieron a la TEC, obteniendo tasas de respuesta de 94,6% frente a 82,4%, respectivamente. Entre las personas que recibieron TEC en el grupo de tratamiento tardío, más casos que los sujetos del grupo de comparación respondieron a la TEC (82,0% frente a 67,6%, respectivamente). En relación con la remisión, en el grupo temprano del tratamiento más casos que los sujetos del grupo de comparación remitieron con la TEC (49,1% vs 33,3%, respectivamente) y en el grupo tardío de tratamiento, más casos que los sujetos del grupo de comparación remitieron con la TEC (42,9% vs 27,4%, respectivamente). Al terminar el tratamiento, el grupo de mujeres con DPP respondieron mejor a la TEC en comparación con el grupo control (80,8% frente a 63,6%, respectivamente). De igual manera, el grupo de mujeres con PPD obtuvo mejores tasas de remisión en comparación con el grupo control (42,9% frente a 26,9%, respectivamente)<sup>32</sup>.

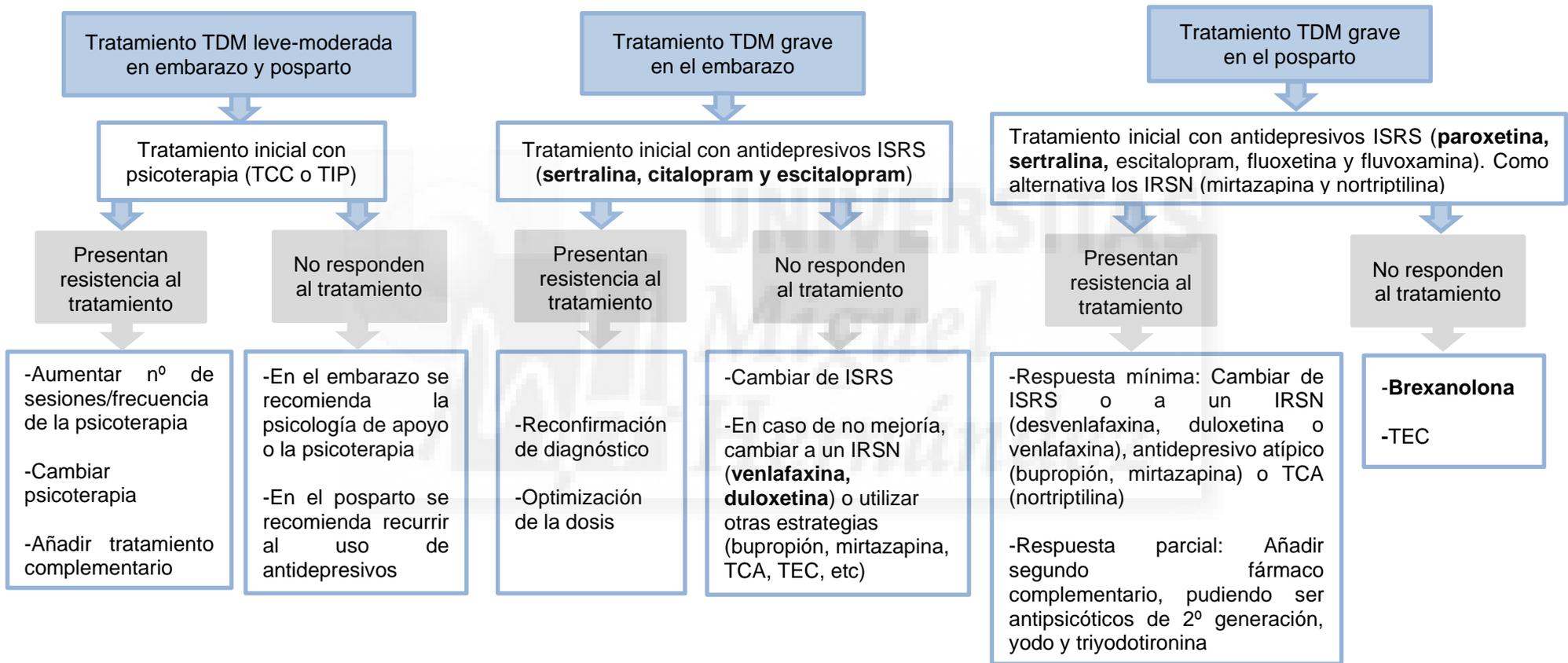
Otra opción terapéutica es el tratamiento con brexanolona, que se abordará de manera más extensa en el siguiente apartado. Los ensayos clínicos aleatorios señalan que la brexanolona puede mejorar rápidamente la sintomatología

depresiva en el postparto. Sin embargo, debido a las limitaciones relativas a su disponibilidad y experiencia clínica, los autores de esta revisión justifican su uso cuando falle la TEC<sup>30</sup>.

Finalmente, en la figura 3 se muestra un diagrama o algoritmo de decisión terapéutica, elaborado con las principales recomendaciones o evidencias que se han recopilado en este apartado del trabajo.



**Figura 3:** Esquema del manejo psicoterapéutico y farmacológico del Trastorno Depresivo Mayor durante el embarazo y postparto.



**NOTA:** Si las pacientes tanto en el embarazo como en el postparto fueron tratadas anteriormente con éxito, se sigue la misma estrategia terapéutica. En ambos casos, se pueden combinar la psicoterapia y la farmacología para conseguir los objetivos terapéuticos.

## 5.2. Nueva estrategia farmacológica en el manejo de la depresión postparto.

### Zulresso, primer medicamento aprobado específicamente para DPP

El 19 de marzo de 2019, la *Food and Drugs Administration (FDA)* de Estados Unidos aprobó *Zulresso™*, una inyección intravenosa de un solo uso para el tratamiento específico de la depresión postparto en adultos sin otra indicación terapéutica. El principio activo de Zulresso es la brexanolona (o alopregnanolona). Se trata de un metabolito esteroide neuroactivo de la progesterona que actúa modulando la actividad del receptor ácido g-aminobutírico (GABA-A), modificando las respuestas del comportamiento, pudiendo producir la remisión de los síntomas depresivos inmediatamente tras la infusión.

Zulresso se administra como 100 mg de brexanolona en viales de dosis única de 20 ml (5mg/ml) mediante infusión intravenosa durante 60 horas. Su dosificación se realiza incrementando los niveles de brexanolona gradualmente hasta mantenerlos estables, y finalmente disminuirlos de forma gradual. Por tanto, se realizaría de la siguiente manera para conseguir el ajuste gradual de los receptores GABA-A:

- Tratamiento inicial (0-4 horas): 30mcg/kg/h
- Incremento de la dosis (4-24 horas): 60 mcg/kg/h
- Mantenimiento de la dosis estable (24-52 horas): 90 mcg/kg/h
- Disminución de la dosis (52-56 horas): 60 mcg/kg/h
- Disminución de la dosis (56-60 horas): 30 mcg/kg/h

Los efectos adversos reportados durante la infusión son la sedación y la pérdida repentina de conciencia, por este motivo, se requiere la supervisión y la monitorización durante el tratamiento. Además, para el reconocimiento temprano de los efectos adversos, la infusión con brexanolona debe realizarse a horas tempranas. En caso de que sucedan, hay que detener la infusión hasta que los síntomas se resuelvan y pueda ser reanudado.

El uso concomitante de depresores el sistema nervioso central con brexanolona pueden aumentar la probabilidad y gravedad de reacciones adversas relacionadas con la sedación. Además, en estudios controlados con placebo, un aumento en el porcentaje de pacientes tratadas con brexanolona que usaron antidepresivos informaron efectos adversos relacionados con la sedación.

La brexanolona es un fármaco indicado específicamente para la depresión postparto, ya que no existen datos que determinen la seguridad, eficacia o el riesgo asociado en otras poblaciones (embarazo, pediatría, geriatría, etc.). Además, estudios realizados en animales con otros fármacos que aumentan la inhibición gabaérgica sugieren que la brexanolona, conforme a su mecanismo de acción, podría causar daño fetal.

El uso de la brexanolona durante la lactancia no sugiere un riesgo significativo de reacciones adversas en el lactante. Según los datos disponibles se excreta a través de la leche materna en baja proporción (entre un 1%-2%). Conforme a la dosis ajustada al peso materno, y debido a su baja biodisponibilidad, se considera que la dosis que puede alcanzar al lactante sería baja. Aun así, los beneficios para la salud y desarrollo deben considerarse junto a la necesidad clínica de la madre<sup>33</sup>.

La aprobación de la brexanolona por la FDA se basa en diferentes evidencias clínicas recogidas en cuatro ensayos clínicos detallados a continuación:

1. Ensayo clínico abierto de fase 1 realizado por Kanés y cols. (2016). Se incluyeron 4 mujeres con trastorno depresivo mayor (HAM-D17  $\geq 20$ ) desde el tercer trimestre de embarazo hasta tres meses postparto. Las 4 participantes recibieron 6 mcg de brexanolona. El método de dosificación fue el siguiente: Durante 12 horas se infundió brexanolona al 25%, 50% y 75% en intervalos de 4 horas. A partir de las 12 horas la dosis de brexanolona alcanzó el 100% (150 nM) y se mantuvo en el estado estacionario durante 36 horas. A partir de las 48 horas la dosis se redujo al 75%, 50% y 25% en intervalos de 4 horas para el correcto ajuste fisiológico, lo que compondría la infusión de 60 horas. La puntuación total media de HAM-D17 fue 1,8-1,5 en

comparación con la línea de partida tras la infusión, y 5,3-2,9 a las 84 horas (disminución del 81%). Las puntuaciones totales de HAM-D17 para todos los pacientes fueron  $\leq 7$  en todas las evaluaciones a partir de las 14 horas en adelante con la remisión de los síntomas. Los efectos adversos relacionados con el tratamiento fueron sedación, molestias en el sitio de infusión, aumento de la hormona estimulante de la tiroides, enrojecimiento y dolor orofaríngeo, pero fueron de gravedad leve o moderada y autolimitados<sup>34</sup>.

2. Ensayo clínico de fase 2 con doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo realizado por Kaner y cols. (2017). El objetivo de dicho estudio fue evidenciar el efecto terapéutico de la brexanolona. Se asignaron al azar a 21 mujeres (periodo inferior a 6 meses postparto y con depresión severa según la escala de Hamilton con una puntuación  $\geq 26$ ) para recibir una sola dosis intravenosa continua de brexanolona (10 mujeres) y placebo (11 mujeres) durante 60 horas, seguido de un periodo de seguimiento de 30 días. Al final de la infusión de 60 horas, la reducción media de la puntuación de HAM-D fue de 21 puntos para el grupo de la brexanolona y de 8,8 puntos para el grupo placebo. La remisión de la sintomatología con una puntuación de  $\leq 7$  en la escala de HAM-D17 a las 60 horas fue de un 70% en el grupo de la brexanolona frente a un 9,1% en el grupo placebo, mostrando diferencia hasta los 30 días. La remisión de la sintomatología depresiva inducida por la brexanolona se mantuvo en un 70%, mientras que en el grupo placebo subió a un 20%. Con respecto a los efectos adversos, no se reportaron muertes, ni interrupciones debidas por efectos adversos. Los eventos adversos notificados fueron mareos, somnolencia, molestias en el sitio de infusión y una persona en el grupo de brexanolona tuvo taquicardia sinusal<sup>35</sup>.
3. Dos ensayos clínicos de fase tres con doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que realizan Samantha Meltzer-Brody, *et al.* (2018), con el objetivo de evaluar la seguridad de la brexanolona con un periodo de seguimiento de 30 días. Fueron seleccionadas 375 mujeres ( $\leq 6$  meses postparto). De las 375 mujeres:

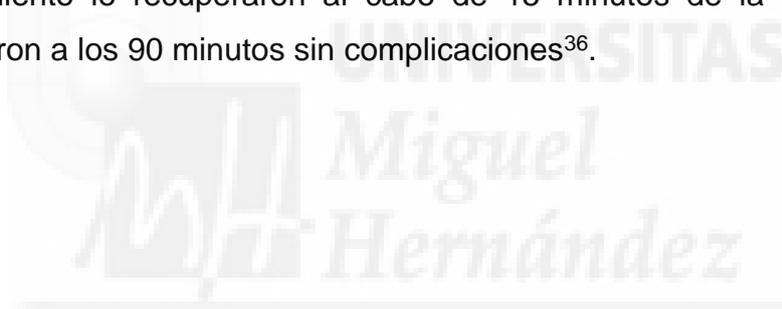
- En el estudio 1, 138 fueron asignadas al azar en tres grupos: Los grupos BRX90 (45 mujeres) y BRX60 (47 mujeres) recibieron una inyección intravenosa de brexanolona (90µg/kg·h y 60µg/kg·h, respectivamente) durante 60 horas, y al grupo placebo (46 personas) se le administró placebo equivalente durante 60 horas.
- En el estudio 2, 108 mujeres fueron asignadas aleatoriamente a dos grupos para recibir BRX90 (54 personas) y placebo (54 personas) durante 60 horas.

En el estudio 1, al final de la infusión de 60 horas, la reducción media en la puntuación total de HAM-D17 fue de 19,5 en el grupo BRX60, 17,7 en el grupo BRX90 y 14 en el grupo placebo. La reducción media total en la puntuación de HAM-D en los grupos BRX60 y BRX90 al final de la infusión de 60 horas fueron similares en el día 30. Por otra parte, se estudió la remisión y la respuesta de la infusión de brexanolona. Entre 24, 72 horas y el día 30, las proporciones de pacientes que alcanzaron la remisión de HAM-D fueron más altas para los grupos BRX60 y BRX90 en comparación con el placebo, siendo estadísticamente significativo en el grupo BRX60 en múltiples puntos de tiempo, incluyendo al final de la infusión de 60 h con un 51% versus 16% en el grupo placebo. La proporción de pacientes que lograron una respuesta en las puntuaciones HAM-D17 fueron similares en los grupos de inyección de brexanolona entre las 24 h y 30 días, siendo en el grupo BRX60 un 84%, en el grupo BRX90 un 82% y en el grupo placebo un 56%.

En el segundo estudio, tras la infusión de 60 horas, la reducción media en la puntuación total de HAM-D17 desde el inicio fue de 14,6 para el grupo BRX90 y 12,1 para el grupo placebo. Además, la reducción media en la puntuación total de HAM-D observada en el grupo BRX90 tras 60 horas de infusión fue similar a la de los 30 días (14,6 versus 14,7). En referencia a la remisión y respuesta del estudio, la proporción de pacientes que lograron una remisión en la puntuación de HAM-D 17 fue superior en el grupo BRX90, siendo

estadísticamente significativo en múltiples puntos, incluyendo el final de la infusión a las 60 horas (BRX90 61% versus Placebo 38%). La proporción de pacientes con datos de respuesta a las 60 h fue significativamente mayor en el grupo BRX90 que en el grupo placebo (79,6% en el grupo BRX90 vs 55,8% en el grupo placebo a partir de las 36 horas y se mantuvieron hasta el día 7.

En ambos estudios, la diferencia media en la puntuación de HAM-D desde el inicio fue similar en aquellos pacientes con brexanolona que estuvieron en tratamiento concomitante o no con antidepresivos. Además, la proporción que recibió tratamiento antidepresivo durante el periodo de seguimiento fue bajo. La brexanolona fue bien tolerada con eventos adversos leves (dolor de cabeza, mareos, somnolencia, síncope y sedación). Las sedaciones fueron leves y de corta duración. Además, todas las pacientes que perdieron el conocimiento lo recuperaron al cabo de 15 minutos de la infusión y se resolvieron a los 90 minutos sin complicaciones<sup>36</sup>.



**Tabla 2:** Resumen de los artículos seleccionados referentes a los efectos terapéuticos de la brexanolona.

Sujetos	Diseño	Tratamiento	Parámetros diagnósticos	Resultados	Autor/año
4 mujeres	Fase 1	Brexanolona vía intravenosa durante 60 horas Dosificación: 21,5 µg/kg·h (0-4h y 56-60h), 43 µg/kg·h (4-8h y 52-56h), 64,5 µg/kg·h (8-12h y 48-52h) y 86 µg/kg·h (12-48h)	Sintomatología depresiva en la Escala de Hamilton (HAM-D17).	Puntuación total media de HAM-D17: ↓	Kanes SJ, et al (2016)
21 mujeres (10 en el grupo brexanolona y 11 en el grupo placebo)	Fase 2 Doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	Brexanolona vía intravenosa durante 60 horas. Dosificación: 30µg/kg (0-4 h y 56-60h), 60µg/kg (4-24h) y 90 µg/kg (24-52h)	Sintomatología depresiva en la Escala de Hamilton (HAM-D17)	Puntuación media de HAM-D17 en el grupo brexanolona vs placebo: ↓  Tasas de remisión en el grupo brexanolona vs placebo: ↑	Kanes SJ, et al (2017)
138 mujeres (45 mujeres en el grupo BRX90, 47 en el grupo BRX60 y 46 en el grupo placebo)	Fase 3 Doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	Brexanolona vía intravenosa durante 60 horas. Dosificación: 90µg/kg·h (BRX90) y 60 µg/kg·h (BRX60)	Sintomatología depresiva en la Escala de Hamilton (HAM-D17)	Puntuación media de HAM-D17 en los grupos BRX90 y BRX60 vs placebo: ↓  Tasas de remisión y respuesta en los grupos BR90 y BRX60 vs placebo: ↑	Meltzer-Brody S, et al (2018)
108 mujeres (54 en el grupo BRX90 y 54 en el grupo placebo)	Fase 3 Doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	Brexanolona vía intravenosa durante 60 horas. Dosificación: 90µg/kg·h (BRX90)	Sintomatología depresiva en la Escala de Hamilton (HAM-D17)	Puntuación media de HAM-D17 en el grupo BRX90 vs placebo: ↓  Tasas de remisión y respuesta en el grupo BRX90 vs placebo: ↑	Meltzer-Brody S, et al (2018)

## 6. DISCUSIÓN

Del conjunto de resultados analizados en este trabajo, podemos decir lo siguiente:

El tratamiento de la depresión durante el embarazo y postparto depende del grado de la enfermedad, donde la psicoterapia está recomendada como primera línea en aquellos casos que cursen con depresión leve-moderada y la farmacoterapia como tratamiento de elección en aquellas pacientes que presenten depresión grave. La elección del fármaco varía en función de las nociones de eficacia, y seguridad de las que se dispone, además de la población a tratar. Tanto en el embarazo como en el postparto, el tratamiento de elección son los antidepresivos ISRS, existiendo otras alternativas psicoterapéuticas y/o farmacoterapéuticas en caso de no conseguir los objetivos terapéuticos deseados, como la brexanolona, TEC, IRSN, etc.

La brexanolona representa un fármaco innovador y prometedor para la DPP por su mecanismo de acción, modulando el receptor GABA-A mediante una infusión gradual intravenosa monitorizada durante 60 horas, con efectos adversos leves y bien tolerados donde su proporción en la leche materna es mínima. Aunque la fisiopatología exacta de la DPP es desconocida, la evidencia reciente respalda la hipótesis de que la DPP puede ser provocada por la incapacidad del cerebro para adaptarse a las fluctuaciones de la alopregnanolona en el postparto, por lo que la rápida acción de la brexanolona y la duración de su efecto tiene el potencial de abordar las necesidades no satisfechas en el tratamiento de DPP.

Los ensayos clínicos recogidos en el presente trabajo que evalúan los tratamientos depresivos señalan lo siguiente:

- La psicoterapia (TCC y TIP) durante el embarazo obtiene tasas más altas de remisión y recuperación en comparación con las intervenciones educativas. Además, el tratamiento durante el embarazo con TIP, TIP combinada con ISRS y TIP combinada con terapia previa con psicótropos en pacientes con alto riesgo de sufrir DPP demostró altas tasas de recuperación.

- Durante DPP, al comparar los antidepresivos sertralina, paroxetina y fluoxetina frente a placebo se obtuvieron tasas más altas de respuesta y remisión. La administración de citalopram, fluoxetina y sertralina en comparación con el tratamiento habitual dio como resultado tasas de remisión más altas. Sin embargo, la sertralina en comparación con la nortriptilina y antidepresivos en comparación con las visitas de escucha no obtuvieron diferencias en la respuesta y remisión de los síntomas.
- El tratamiento con TEC en las mujeres con DPP en comparación con las mujeres tratadas fuera de este periodo, muestra tasas de respuesta al tratamiento más elevadas tanto en el grupo temprano como en el tardío. Aun así, su uso representa un riesgo, ya que consiste en desencadenar una breve convulsión mediante corrientes eléctricas en el cerebro, siendo necesaria la anestesia cerebral.
- Mujeres en periodo postparto a las cuales se les administró brexanolona mostraron mejores resultados en comparación con el placebo, con rápidas tasas de remisión y respuesta, siendo necesario realizar un mayor número de estudios para evaluar el impacto en los lactantes.

La eficacia de los tratamientos que incluyen tanto la psicoterapia como los fármacos antidepresivos reside principalmente en ensayos clínicos realizados en la población general que padecen depresión mayor, donde de forma habitual se excluyen a mujeres embarazadas y a aquellas que han optado por la lactancia materna para evitar posibles efectos adversos sobre el feto o el lactante. La gran mayoría de ensayos clínicos para evaluar los efectos y la exposición de los antidepresivos en gestantes y en periodo postparto son observacionales, por lo que su evidencia es limitada.

La proporción de pacientes tratados con éxito con ISRS se sitúa entre 43-88%, y tan solo el 3,2% de mujeres con depresión postparto logran una remisión completa con los tratamientos actuales. Además, los antidepresivos pueden tardar como mínimo 2 semanas en demostrar eficacia terapéutica y es posible que la duración del tratamiento se prolongue durante 6 meses. Por tanto, es

necesario desarrollar nuevos tratamientos eficaces, rápidos y con objetivos más específicos para mejorar el abordaje terapéutico del trastorno depresivo durante el embarazo y postparto, como la brexanolona en el tratamiento de la DPP<sup>37</sup>.

## **7. CONCLUSIONES**

En base a las evidencias, podemos concluir:

1. El manejo clínico actual del trastorno depresivo en el embarazo y la lactancia basa su evidencia en ensayos clínicos observacionales, siendo necesario realizar más estudios que evalúen la eficacia y seguridad de los tratamientos actuales en ambas etapas.
2. Los tratamientos psicoterapéuticos que han demostrado mayor utilidad en el embarazo y el postparto son la TCC y TIP.
3. Los fármacos más empleados son los ISRS, variando entre el embarazo (sertralina, citalopram y escitalopram) y el postparto (paroxetina y sertralina), y existiendo otras alternativas farmacológicas en ambos estados dependiendo de la respuesta terapéutica.
4. Podemos considerar el tratamiento con brexanolona una buena estrategia terapéutica en el tratamiento de la depresión postparto, siendo necesario un mayor número de estudios para evaluar el impacto de los efectos de su administración en los lactantes.
5. A pesar de las estrategias empleadas, es de gran importancia mejorar el abordaje terapéutico del trastorno depresivo durante el embarazo y el postparto mediante la realización de más estudios preclínicos y clínicos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Sede web]. Ginebra, Suiza: OMS [Fecha acceso febrero 2020]. Depresión. Disponible en <https://www.who.int/topics/depression/es/>
2. Organización Mundial de la Salud (OMS) [Sede web]. Ginebra, Suiza: OMS; 2020 [Fecha acceso febrero 2020]. Depresión-Datos y cifras. Disponible en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/depression>
3. Alarcon-Terroso R, Gea-Serrano A, Martínez-Maurandi JM, Pedreño-Planes JJ, Pujalte-Martínez ML, Garre Sanchez MI, et al. Guía de Práctica Clínica de los Trastornos Depresivos. Murcia: Conserjería de Sanidad, Servicio Murciano de Salud, Subdirección General de Salud Mental: 2009.
4. Ruiz-Acosta GJ, Organista-Gabriela H, López-Avenidañoa RA, Cortaza-Ramírez L, Vinalay-Carrillo I. Prevalencia de Depresión en Embarazadas de una Institución de Salud de Primer Nivel. Salud y Administración. 2017;4(12):25-6.
5. National Institute of Mental Health (NIH) [Sede Web]. Washington, Estados Unidos: Departamento de Salud y Servicios Humanos; 2014 [citado febrero 2020]. Información sobre la depresión posparto - ¿Qué causa la depresión posparto?. Disponible en <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/informacion-sobre-la-depresion-posparto/index.shtml>
6. Constanza-Mendoza B, Saldivia S. Actualización en depresión postparto: el desafío permanente de optimizar su detección y abordaje. Rev Med Chile. 2015;143:889.

7. Mayo Clinic [Sede Web]. Rochester, Estados Unidos: Mayo clinic; 2019 [citado febrero 2020]. Depresión durante el embarazo: no estás sola - ¿Cuáles son los signos y síntomas de depresión durante el embarazo?. Disponible en <https://www.mayoclinic.org/es-es/healthy-lifestyle/pregnancy-week-by-week/in-depth/depression-during-pregnancy/art-20237875>
8. National Institute of Mental Health (NIH) [Sede Web]. Washington, Estados Unidos: Departamento de Salud y Servicios sociales de los Estados Unidos; 2014 [Citado febrero 2020]. Información sobre la depresión posparto - ¿Cuáles son los síntomas de la depresión posparto?. Disponible en: <https://www.nimh.nih.gov/health/publications/espanol/informacion-sobre-la-depresion-posparto/index.shtml>
9. American Pregnancy Association.org [Sede Web]. Depression in pregnancy [citado marzo 2020]. Disponible en: <https://americanpregnancy.org/pregnancy-health/depression-during-pregnancy/>
10. Jan C. El doble estigma de la depresión posparto. El País (Madrid). 06 de abril de 2019
11. Constanza-Mendoza B, Saldivia S. Actualización en depresión posparto: el desafío permanente de optimizar su detección y abordaje. Rev Med Chile. 2015;143:887.
12. Jadresic E. Depresión perinatal. Detección y tratamiento. Rev Med Clin Las Condes. 2014;25(6):1021-4.
13. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.

14. Guadarrama L, Escobar A, Zhang L. Bases neuroquímicas y neuroanatómicas de la depresión. Revista de la Facultad de Medicina de UNAM. 2006;49(2):67-9.
15. Goodale EP. El papel de la norepinefrina y dopamina en la depresión. RET: Revista de toxicomanía. 2007;1(50):20-1.
16. Ferrari F, Villa RF. The Neurobiology of Depression: an Integrated Overview from Biological Theories to Clinical Evidence. Mol Neurobiol. 2017;54(7).
17. Lima-Ojeda JM, Rainer Rupprecht & Thomas C. Baghai. Neurobiology of depression: A neurodevelopmental approach. World J Biol Psychia. 2018;19(5):350-1.
18. Dennis C-L, Ross LE, Herxheimer A. Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression. Cochrane DB Syst. 2008:2-3.
19. Pawluski JL, Lonstein JS, Fleming AS. The Neurobiology of Postpartum Anxiety and Depression. Trends Neurosci. 2017;40(2):112-3.
20. Figueroa G. La terapia cognitiva en el tratamiento de la depresión mayor. Rev Chil Neuro-psiquiatr. [Internet]. [citado marzo 2020]. 2002;4:46-62. Disponible en: [https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0717-92272002000500004&lng=es](https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272002000500004&lng=es).
21. Martínez-Paredes JF, Jácome-Pérez N. Depresión en el embarazo. Rev Colomb Psiquiat. 2019;48(1):61-2.

22. Jadresic E. Depresión perinatal. Detección y tratamiento. Rev Med Clin Las Condes. 2014;25(6):1023-4.
23. Laborde A. EE. UU. aprueba el primer medicamento para tratar la depresión posparto. El país (Washington). 20 de marzo de 2019.
24. Mild to moderate antenatal unipolar depression: Treatment. [Base de datos online]. Up to Date. 2019 [citado abril 2020]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/mild-to-moderate-antenatal-unipolar-depression-treatment?search=antenatal%20depression&source=search\\_result&selectedTitle=1~32&usage\\_type=default&display\\_rank=1](https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/mild-to-moderate-antenatal-unipolar-depression-treatment?search=antenatal%20depression&source=search_result&selectedTitle=1~32&usage_type=default&display_rank=1).
25. Mild to moderate postpartum unipolar depression: Treatment. [Base de datos online]. Up to Date. 2019 [citado abril 2020]. Disponible en: [https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/mild-to-moderate-postpartum-unipolar-major-depression-treatment?search=postpartum%20depression&source=search\\_result&selectedTitle=2~120&usage\\_type=default&display\\_rank=2](https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/mild-to-moderate-postpartum-unipolar-major-depression-treatment?search=postpartum%20depression&source=search_result&selectedTitle=2~120&usage_type=default&display_rank=2)
26. Burns A, O'Mahen H, Baxter H, Bennert, K, Wiles N, Ramchandani P, et al. A pilot randomised controlled trial of cognitive behavioural therapy for antenatal depression. BMC Psychiatry. 2013;13(1):2-7.
27. Spinelli MG, Endicott J. Controlled clinical trial of interpersonal psychotherapy versus parenting education program for depressed pregnant women. Am J Psychiat. 2003;160(3):557-9.
28. Severe antenatal unipolar depression: Choosing treatment. [Base de datos online]. Up to Date. 2019 [citado abril 2020]. Disponible en: <https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/severe-antenatal-unipolar-major-depression-choosing->

[treatment?search=antenatal%20depression&source=search\\_result&selectedTitle=3~32&usage\\_type=default&display\\_rank=3](#)

29. Cauli G, Iapichino E, Rucci P, Quartieri Bollani M, Marconi A.M, Bassi M, et al. Promoting the well-being of mothers with multidisciplinary psychosocial interventions in the perinatal period. *Journal of Affective Disorders*. 2019;246: 149–52.
30. Severe postpartum unipolar depression: Choosing treatment. [Base de datos online]. Up to Date. 2019 [citado abril 2020]. Disponible en [https://www-uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/severe-postpartum-unipolar-major-depression-choosing-treatment?search=postpartum%20depression&source=search\\_result&selectedTitle=3~120&usage\\_type=default&display\\_rank=3](https://www.uptodate-com.publicaciones.umh.es/contents/severe-postpartum-unipolar-major-depression-choosing-treatment?search=postpartum%20depression&source=search_result&selectedTitle=3~120&usage_type=default&display_rank=3)
31. Molyneaux E, Howard LM, McGeown HR, Karia AM, Trevillion K. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;11(9):21-7
32. Rundgren S, Brus O, Båve U, Landén M, Lundberg J, Nordanskog P, et al. Improvement of postpartum depression and psychosis after electroconvulsive therapy: A population-based study with a matched comparison group. *Journal of Affective Disorders*. 2018;235:259–62.
33. Mayur-Kapadia MD, Noreen L. Zulresso (brexanolona) injection. *P&T*. 2019;44:8-16
34. Kaner S J, Colquhoun H, Doherty J, Raines S, Hoffmann E, Rubinow D R, et al. (2017). Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol Clin Exp*. 2017;32(2):2-4.

35. Kaner S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, Raines S., Arnold R, Schacterle A, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2017;390(10093):3-7.
36. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenbergr R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: Two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *The Lancet*. 2018;392(10152):3-10.
37. Brexanolona for postpartum depression. NHS: Innovation observatory [Internet]. [citado abril de 2020]. Disponible en: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/brexanolone-for-postpartum-depression/>

