



FACULTAD DE FARMACIA

Grado en farmacia

**NUEVOS HORIZONTES EN EL
TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN
POSPARTO: EL ROL DE LOS
MODULADORES ALOSTÉRICOS POSITIVOS
GABA-A**

Memoria de trabajo de Fin de Grado

Sant Joan d'Alacant

Junio 2025

Autora: Annie Belén Shchyholskyy Torrez

Modalidad: Revisión bibliográfica

Tutora: Ani Gasparyan Hovhannisyan

ÍNDICE

1. Resumen.....	3
2. Introducción.....	4
2.1. Depresión posparto (DPP).....	4
2.1.1. Definición, sintomatología, diagnóstico y consecuencias.....	4
2.1.2. Factores de riesgo y etiología.....	7
2.1.3. Tratamiento.....	12
2.1.4. El sistema gabaérgico en la DPP.....	13
2.1.4.1. Rol del sistema gabaérgico en la DPP.....	13
2.1.4.2. Moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA-A en la DPP.....	16
3. Objetivos.....	17
4. Material y métodos.....	18
5. Resultados y discusión.....	19
5.1. Tratamiento de la Depresión Posparto moderada-grave.....	19
5.2. Brexanolona.....	20
5.2.1. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas.....	20
5.2.2. Eficacia y seguridad.....	21
5.2.3. Estudios Post hoc.....	25
5.2.4. Concentraciones de BRX en la leche y el plasma materno.....	28
5.2.5. BRX vs. ISRS.....	29
5.3. Zuranolona.....	31
5.3.1. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas.....	31
5.3.2. Eficacia y seguridad.....	31
5.3.3. Estudios Post hoc.....	35
5.3.4. Concentraciones de ZRN en la leche y el plasma materno.....	37
5.3.5. ZRN vs. ISRS.....	37
6. Conclusiones.....	39
7. Bibliografía.....	40

1. RESUMEN

Introducción: La Depresión posparto (DPP) es un trastorno del estado del ánimo que afecta al 10-20% de las mujeres en la etapa postparto y que puede tener serias consecuencias, sobre todo para la madre y el infante. La ausencia de un tratamiento farmacológico específico para esta patología ha propiciado la búsqueda de nuevos fármacos que reduzcan los síntomas de la DPP severa de manera rápida y eficaz.

Objetivos: Realizar una revisión sistemática sobre la eficacia y seguridad de los moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA-A aprobados recientemente como tratamiento de la DPP severa.

Metodología: Para llevar a cabo esta revisión bibliográfica se ha consultado por medio del buscador Pubmed, en la base de datos de Medline y se ha procedido a aplicar una serie de criterios de inclusión y exclusión.

Resultados: Se han analizado estudios clínicos y ensayos Post hoc donde se evalúan la eficacia, la seguridad, el beneficio-riesgo y la reducción de otros síntomas de la DPP severa, haciendo uso de brexanolona y zuranolona como tratamiento farmacológico. También se ha examinado el traspaso de estos fármacos al recién nacido por medio de la leche materna y se ha comparado indirectamente la eficacia de la brexanolona y la zuranolona frente a los ISRS como opción de tratamiento para la DPP grave.

Conclusión: La evidencia científica confirma la eficacia, la seguridad y la rapidez de los nuevos tratamientos farmacológicos, brexanolona y zuranolona, para la DPP severa. Sin embargo, las limitaciones de estos estudios hacen que sea necesario ampliar la investigación, incluyendo ensayos clínicos de mayor número muestral y de más tiempo de seguimiento.

2. INTRODUCCIÓN

2.1. Depresión posparto (DPP).

2.1.1. Definición, sintomatología, diagnóstico y consecuencias.

La depresión posparto (DPP) es un subtipo de trastorno depresivo mayor (TDM) que tiene lugar en el periodo periparto de las mujeres y cuyos síntomas se dan durante el embarazo o a las 4 semanas postparto, con una duración de hasta 6 meses o más. Entre los síntomas de esta afección encontramos un estado de ánimo deprimido, tristeza, pérdida o aumento del apetito, insomnio, ansiedad, baja autoestima, anhedonia, sentimiento de culpa, fatiga o actitud violenta hacia el bebé. Estos síntomas deben de diferenciarse de la llamada “tristeza postparto”, que, según la OMS, el 80% de mujeres experimenta después del parto, presentando síntomas como menor estado de ánimo, más irritabilidad o hipersensibilidad a los estímulos, debido a las fluctuaciones hormonales. No necesita tratamiento, ya que no incapacita a la mujer y se resuelve por si sola, sin embargo, es necesario reconocerla porque puede ser un potente factor de riesgo para la aparición de la DPP¹.

La prevalencia de la DPP es de 10-20% alrededor de todo el mundo, siendo los países subdesarrollados los más afectados (18,7% en países de bajos ingresos y 9,5% en países de altos ingresos). Esta patología afecta a 1 de cada 7 mujeres que dan a luz, teniendo el 20% de las mujeres con DPP pensamientos suicidas. Además, muchas de ellas desarrollan pensamientos de herir a sus hijos².

Esta enfermedad representa una gran complicación para la salud pública, ya que afecta gravemente a la salud física y mental de la madre y también al desarrollo cognitivo, físico y emocional del niño. Uno de los principales problemas de esta enfermedad es el infradiagnóstico y la falta de financiación en su investigación, que ha propiciado que la atención sea subóptima para aquellas mujeres que la padecen. No obstante, en los últimos años se está invirtiendo más en el desarrollo de nuevos enfoques que aborden de una manera más específica tanto el tratamiento como la prevención³.

Para realizar el diagnóstico de la depresión mayor y, por lo tanto, de la DPP, según el Manual Diagnóstico Estadístico de los Trastornos mentales (DSM-V), es necesario cumplir con los criterios de la Tabla 1. Los síntomas deben de presentarse con un inicio en las primeras 4 semanas postparto⁴.

Tabla 1: Criterios para el diagnóstico del Trastorno Depresivo Mayor según el DSM-V⁴.

<p>A. Presencia de 5 o más de los síntomas siguientes que han estado presentes durante un periodo de dos semanas y representan un cambio respecto a la actividad diaria. Al menos uno de los síntomas debe ser (1) estado de ánimo deprimido o (2) pérdida de placer.</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Estado de ánimo deprimido la mayor parte del día (En niños y adolescentes se puede ser un estado del ánimo irritable). 2. Disminución de interés o de placer en todas o casi todas las actividades del día casi todos los días. 3. Pérdida de peso o aumento de peso sin hacer dieta (En niños no se tiene en cuenta el aumento de peso). 4. Insomnio o hipersomnia casi todos los días. 5. Agitación psicomotora o enlentecimiento casi todos los días. 6. Fatiga o pérdida de energía casi todos los días. 7. Sentimientos de inutilidad, culpabilidad excesiva o inapropiada. 8. Disminución de la capacidad de pensar o de concentrarse. 9. Pensamientos de muerte recurrentes (miedo a morir, planes de suicidio o ideas suicidas sin llevarse a cabo)
<p>B. Los síntomas causan angustia o malestar clínicamente significativo en el ámbito social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento.</p>
<p>C. El episodio no se pueden atribuir a los efectos fisiológicos de una sustancia o condición médica.</p>
<p>D. 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>E. Nunca ha habido un episodio maníaco o hipomaníaco.</p>

Las consecuencias de la DPP pueden ser graves, llegando a afectar en gran medida la salud mental y física de la madre; pierden capacidad laboral y se deteriora su funcionalidad social. Esto afecta en el ámbito familiar y en especial al bebé, asociándose con deterioro en el vínculo madre-hijo, infrapeso al nacer, retraso neurológico y problemas conductuales y emocionales. También se relaciona con un desarrollo lingüístico y psicomotor deficiente. Además, las

mujeres con DPP tiene menos probabilidad de amamantar o de cumplir con las citas médicas, como las vacunaciones o las visitas pediátricas⁵. Por ello, el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos recalca la importancia de identificar a aquellas mujeres con síntomas de depresión con antelación para evitar el desarrollo de la DPP (ya que conlleva más probabilidad de parto prematuro, negatividad parental y más gastos en atención sanitaria entre otros aspectos). Dado que actualmente la detección de esta enfermedad solo se da en el 40% de casos, es necesario hacer un mayor uso de herramientas de cribado como la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (EPDS), que es el cuestionario de autoinforme de 10 ítems que más se usa para el cribado de la DPP, o la escala de detección de depresión postparto (PDSS), que es un autoinforme de 35 ítems que mide los síntomas, la existencia y la severidad de la DPP. Otras herramientas que se usan también en este ámbito son el cuestionario de salud del paciente (PHQ9) o el PHQ2.

Aparte del cribado, debe haber un seguimiento y tratamiento adecuado de las pacientes por parte del personal sanitario, con una mayor interdisciplinariedad que garantice una correcta atención. De manera adicional, es necesario diferenciar eficazmente entre la depresión unipolar y la bipolar en estas mujeres, ya que, se ha visto que un gran porcentaje de pacientes con DPP sufre de trastorno bipolar, llegando a ser entre el 21,4% y el 54% de estas mujeres alrededor del mundo. Ambos trastornos cumplen con los criterios diagnósticos del DSM-V, sin embargo, en aquellas con trastorno bipolar se presenta psicosis, hipersomnias, cambios del estado del ánimo, hiperfagia y más momentos de depresión cortos. El tratamiento de estos pacientes con fármacos antidepresivos puede desencadenar en episodios maníacos o hipomaniacos y empeorar los síntomas^{3,6}.

La principal escala usada en los ensayos clínicos para evaluar el grado de sintomatología depresiva en mujeres con DPP es la escala de Hamilton para la depresión (**HAM-D**); cuestionario de 17 ítems que incluye preguntas sobre el estado de ánimo, ideas suicidas, ansiedad, sentimiento de culpa, insomnio, trabajo, agitación, retraso psicomotor, síntomas somáticos, síntomas genitales, hipocondría perdida o aumento de peso, ideas paranoides u obsesivas y/o

compulsivas. Cada ítem tiene una puntuación de 0 a 2 o de 0 a 4 y la puntuación total es de 0 a 52 puntos, siendo una puntuación menor de 7 puntos considerada como “sin depresión” y más de 23 o igual “depresión muy grave”.

También se evalúan escalas como la **MADRS** (Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg), **EPDS** (Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo), **CGI-I** (Escala de Impresión Clínica Global de Mejora), **PHQ9** (Cuestionario de Salud del Paciente-9), **GAD7** (Escala de Ansiedad Generalizada), **BIMF** (Índice de Barkin de Funcionamiento Materno), **SF36v2** (Encuesta de Salud de 36 ítems), **HAM-A** (Escala de Ansiedad de Hamilton), **CGI-S** (Escala de Severidad de la Impresión Clínica Global), **C-SSRS** (Escala de Clasificación de la Gravedad del Suicidio de Columbia) entre otras.

2.1.2. Factores de riesgo y etiología.

Entre los factores de riesgo para desarrollar DPP encontramos:

Tabla 2: Factores de riesgo para desarrollar DPP⁷.

Factores de riesgo	
Violencia y abuso	Mala higiene del sueño
Estado migratorio	Edad gestacional avanzada
Diabetes gestacional	Anemia posparto
Cesárea	Falta de apoyo social
Antecedentes de trastorno del ánimo	Estrés financiero
Déficit de vitamina D	Dieta baja en micronutrientes
Obesidad y sobrepeso	Bebés prematuros, de bajo peso al nacer o embarazos múltiples

Por otra parte, La DPP se origina debido a factores sociales, genéticos y/o bioquímicos. Aunque la causa exacta se desconoce aún, varios estudios han asociado esta patología con cambios neuroendocrinos, de neurotransmisores y a la neuroinflamación que se da durante y después del embarazo.

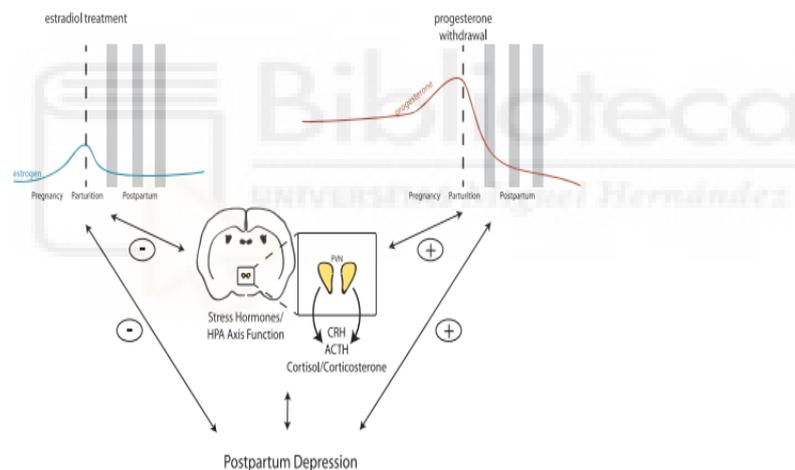
La etiología se centra en una serie de biomarcadores que afectan a las mujeres:

- Alteraciones de las hormonas reproductivas.

La caída abrupta de estrógenos y progesterona después del parto provoca un aumento de los síntomas depresivos en las mujeres, ya que estas desempeñan un rol importante en el procesamiento emocional, la excitación, la cognición y la

motivación, así como en la regulación de la función tiroidea, el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HPA), el sistema inmune, y la expresión genética. En mujeres que padecen DPP, se sugiere que hay un aumento de la sensibilidad a la señalización de **estrógenos** por modificaciones epigenéticas y alteraciones en las moléculas de señalización de estas hormonas. Además, el eje HPA también se ve afectado por estas oscilaciones de las hormonas reproductivas, aumentando los niveles de hormona del estrés. Por otro lado, los estrógenos aumentan la actividad de la triptófano hidroxilasa (TPH), enzima importante en la síntesis de serotonina, y evitan la degradación de serotonina; en la DPP la caída de estas hormonas provoca un déficit serotoninérgico, contribuyendo a la sintomatología de esta enfermedad.

Figura 1: interacción entre los ejes hipotálamo-hipofisiario-gonadal (HPG) y el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HPA)⁶.



El desequilibrio de las hormonas gonadales podría desregular los niveles de cortisol y, asimismo, un desequilibrio en el eje HPA podría desregular la señalización de estrógenos. Por otra parte, se han encontrado estudios contradictorios de las fluctuaciones de **progesterona** tras el embarazo y su papel en la DPP. No se tiene claro aún su rol sobre la aparición de esta patología. Los niveles de **oxitocina**, hormona clave en el vínculo madre-hijo, aumentan en gran medida durante el embarazo, y se mantienen elevados durante la etapa postparto. En aquellas pacientes con riesgo de sufrir DPP se ha visto como los niveles de oxitocina son menores en comparación con gestantes sin esta patología durante el último trimestre de gestación. Sin embargo, diversos

estudios han concluido que tratar a mujeres con DPP con oxitocina resulta en un empeoramiento de los síntomas depresivos. Aún no se tiene claro su papel en la DPP. La **prolactina**, hormona que estimula la secreción de la leche postparto, incrementa su concentración en la etapa gestacional y postparto. Se ha visto que las mujeres con DPP tienen menos probabilidad de amamantar a sus hijos, y menores niveles de prolactina sérica. No obstante, todavía no está clara la relación entre los reducidos niveles de esta hormona y la DPP.

- Niveles aumentados de la hormona del estrés (**cortisol**, ACTH, CRH).

En mujeres con DPP se ha visto una desregulación del eje HPA, que lleva a una alteración de los niveles de ACTH (hormona adrenocorticotrópica) a cortisol, observándose un aumento de los niveles de cortisol y de hormona liberadora de corticotropina (CRH), los cuales se usan como biomarcadores para detectar DPP. Sin embargo, todavía no hay evidencia de que una disfunción del HPA sea la causa de la DPP.

- Alteraciones de los neuroesteroides.

La **alopregnanolona**, esteroide neuroactivo, es un metabolito de la progesterona que tiene un efecto antidepresivo y ansiolítico, ya que, es un modulador alostérico positivo de los receptores A del ácido gamma-aminobutírico (GABA-A). Esta unión permite que haya una inhibición de la excitabilidad neuronal, rebajando así la hiperactivación cortical de las mujeres que se produce por la caída de los niveles de alopregnanolona en la etapa posparto. Estudios genéticos han señalado que existe una asociación entre un polimorfismo en el gen que codifica para una proteína implicada en la síntesis de la alopregnanolona (AKR1C2) y el riesgo de sufrir DPP.

- Alteraciones en los neurotransmisores.

El neurotransmisor **GABA**, principal inhibidor del sistema nervioso central sufre cambios en su señalización. Esto lleva a una hiperactivación de la corteza prefrontal y la amígdala que está relacionada con la DPP. Los niveles de **glutamato** disminuyen en la corteza prefrontal dorsolateral de las mujeres con esta patología, sin embargo, aumentan en otras zonas del cerebro. Esta

desregulación de las concentraciones de este neurotransmisor podría agravar los síntomas de la DPP. Por otra parte, hay hallazgos del papel de la señalización de la **serotonina** en las conductas maternas normales y se ha evidenciado que tener concentraciones más bajas de serotonina conlleva más riesgos de tener conductas suicidas en estas mujeres. Además, estudios con ratones han demostrado como inhibir las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo lleva a un aumento de los síntomas depresivos y como aumenta la liberación de **dopamina** en el núcleo accumbens en ratas lactantes y hormonadas durante el acicalamiento de las crías. Esto sugiere que comportamientos depresivos y el cuidado materno se ven influidos por la señalización dopaminérgica.

- Mecanismos neuroinflamatorios.

Las citocinas antiinflamatorias aumentan durante el embarazo para proteger al feto, pero tras el parto, el sistema inmunitario adquiere un perfil proinflamatorio. Existe evidencia de la relación entre la DPP y la neuroinflamación. Se ha visto como una disminución de células T o una desregulación de la proporción de IFN- γ : IL-10 pueden llevar a dar síntomas depresivos. Por otro lado, en la DPP se produce un aumento de las IL-6, TNF- α y la IL-8 plasmáticas y la vía de la quinurenina se incrementa debido a la neuroinflamación, aumentando así la degradación del triptófano y disminuyendo la síntesis de serotonina. Además, algunos de los metabolitos inmunorreguladores generados por esta vía son moduladores de la neurotransmisión del glutamato y pueden provocar excitotoxicidad neuronal debido a la activación en gran manera de los receptores NMDA y una sobreestimulación glutamatérgica, contribuyendo a los síntomas depresivos y ansiosos de la DPP.

- Factores genéticos.

Diversos estudios han identificado polimorfismos en genes y las vías de señalización asociadas con la DPP, en concreto, la señalización de estrógenos y el eje HPA. Los genes que podrían estar implicados son: el gen del receptor de estrógeno alfa (ESR1), gen transportador de serotonina (5-HTT), gen que codifica la MAOA (monoaminoxidasa A), el gen que codifica a la COMT (catecol-o-metiltransferasa), gen que codifica la TPH2 (triptófano hidroxilasa 2), gen que

codifica la oxitocina (OXT) o el receptor de oxitocina (OXTR), el gen HMNC1 (Hemicentin 1) o polimorfismos en genes que participan en el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal (HPA) entre otros.

- Factores epigenéticos.

Las mujeres en riesgo de DPP pueden ser más sensibles a las variaciones epigenéticas (cambios en la expresión genética no causados por cambios en la secuencia de ADN), como las metilaciones del ADN inducidos por estrógenos en la proteína de heterocromatina 1, la proteína de unión 3 (HP1BP3) y el dominio de repetición de tetratricopéptido 9B (TTC9B). A su vez, hay interacción entre las modificaciones genéticas en el gen OXTR y la metilación del ADN en mujeres con DPP. El aumento de la metilación del ADN del gen OXTR se correlaciona con una disminución de niveles séricos de estradiol y la relación entre alopregnanolona y progesterona. Además, se asociaron a DPP genes como HSD11B2, CRHR2 y SLC6A4, CYBA Y PRKCZ o FOXp3, CLOCK, CRY1, PER1 y PER2.

- Otros factores

Entre las consecuencias clínicas de la DPP, a parte de las fluctuaciones endocrinas e inmunitarias, tenemos otra serie de cambios **a nivel cerebral**. En diversos estudios de imagen por resonancia magnética funcional se observan alteraciones en la conectividad funcional en estado de reposo en mujeres con DPP; tienen una actividad disminuida dentro de la corteza cingulada anterior, la amígdala, la corteza prefrontal dorsolateral y el hipocampo y una menor conexión corticocortical y corticolímbica y entre la corteza cingulada posterior y la amígdala. Según las tomografías por emisión de positrones se observó una mayor densidad de la MAO-A en la corteza prefrontal y la corteza cingulada y una menor unión del receptor de serotonina en la corteza mesiotemporal, la corteza cingulada anterior y la corteza orbitofrontal en estas pacientes. Por último, por medio de una espectroscopia de resonancia magnética se ve un aumento del glutamato y una disminución del GABA en la corteza occipital. Estos datos muestran cómo hay alteraciones de actividad en la corteza prefrontal, la corteza cingulada, la ínsula y la amígdala.

Otro cambio observado es la desregulación de la **microbiota** en mujeres con DPP. El cerebro y el intestino están conectados de manera bidireccional, pues el microbioma ayuda a favorecer el desarrollo del sistema inmunitario y nervioso. Durante la etapa gestacional hay grandes cambios sobre el metabolismo, las hormonas y la inmunidad. Con relación a estos hechos, se ven modificaciones en mujeres con DPP en su composición intestinal. Estos cambios desregulan el metabolismo de aminoácidos como el triptófano, aumentan la inflamación neuronal, influyen en la actividad del eje hipotálamo. hipofisiario y en la producción de citocinas inflamatorias desequilibradas. Todo esto puede contribuir a la sintomatología de la DPP^{6,8,9}.

2.1.3. Tratamiento.

El tratamiento de la DPP requiere de la multidisciplinariedad del sistema sanitario. Una vez realizado el diagnóstico, el enfoque va dirigido a aumentar el autocuidado por medio de las estrategias psicosociales (apoyo entre pares y consejería por un profesional), incrementar el apoyo social y emocional y reducir los eventos estresantes en la mujer. Existen diferentes estudios que evidencian la implicación de las mejoras higiénico-dietéticas en la disminución de síntomas de esta patología; realizar ejercicio físico y llevar una dieta equilibrada contribuyen a incrementar el estado de ánimo y se recomienda en todo tipo de DPP, siendo especialmente recomendable en aquellas con sintomatología leve.

Las que tienen síntomas leves y/o moderados pueden hacer uso de tratamiento farmacológico y/o no farmacológico como intervenciones psicosociales o tratamiento psicológico (terapia cognitivo-conductual (TCC) o terapia interpersonal (TIP)), tanto individual como en grupo. No obstante, la mayoría de las pacientes con este perfil prefiere directamente tratamiento psicológico y no tanto farmacológico, ya que, tienen miedo a los efectos adversos que pueda sufrir el feto o el lactante por la medicación o a la adicción a los fármacos. Por ello, estas mujeres son tratadas con estrategias psicosociales en primera línea y en segunda línea con fármacos antidepresivos.

Cuando la DPP es grave, se requiere de la farmacología por si sola o junto con terapia no farmacológica. Los antidepresivos como los ISRS (inhibidores

selectivos de la recaptación de serotonina), en especial el citalopram, escitalopram o sertralina, se han asociado a tasas de remisión altas de esta enfermedad, además de tener una baja exposición al lactante a través de la leche materna. En contradicción, su uso está relacionado con abortos, síndrome de abstinencia en el bebé de partos prematuros, riesgo de defectos congénitos en los hijos y efectos adversos graves y/o debilitantes (disminución de la libido, insomnio, cansancio o cambios en el estado del ánimo entre otros). Además, los efectos clínicos de estos fármacos se ven después de 4 o 6 semanas, generando frustración en las mujeres con DPP que necesitan un alivio rápido de la sintomatología y poniendo en riesgo tanto su salud como la salud del neonato.

Si los ISRS no son eficaces se pueden usar los IRSN (inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina) o la mirtazapina, pues tienen también una baja transmisión a la leche materna. También se puede hacer uso de psicofármacos adyuvantes para disminuir los síntomas de insomnio o ansiedad, como hipnóticos o benzodiazepinas, aunque se debe tener en cuenta la posibilidad de traspaso a la leche materna. Además, la FDA ha aprobado dos fármacos para el tratamiento de la DPP severa, la brexanolona y la zuranolona.

Por otro lado, también se puede realizar terapia somática, como la terapia electroconvulsiva (TEC), en aquellos casos de mujeres con ideas suicidas intratables, con psicosis o bien en las que no quieren hacer uso de fármacos durante la lactancia. No obstante, este tratamiento requiere anestesia general, pudiendo tener efectos adversos a nivel cerebral. Se recurre a su uso cuando la depresión es grave^{10,11}.

2.1.4. El sistema gabaérgico en la DPP.

2.1.4.1. Rol del sistema gabaérgico en la DPP.

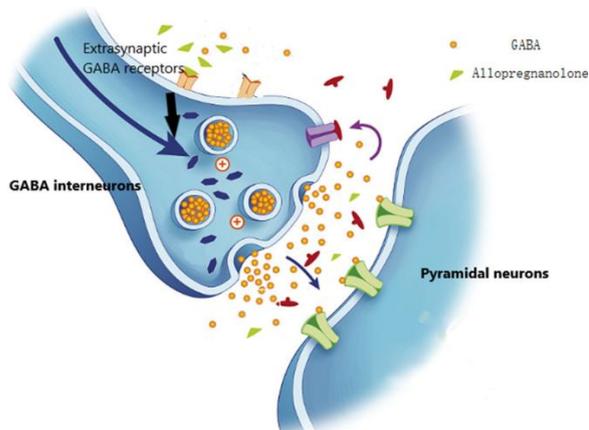
El ácido gamma-aminobutírico (GABA) es un neurotransmisor cuya función principal es inhibir el sistema nervioso central (SNC). Actúa uniéndose a sus receptores como son los GABA-A, GABA-B y GABA-C y tiene diferentes características funcionales dependiendo del subtipo de receptor al que se una,

de la ubicación celular (sináptico o extrasináptico) y de la composición de las subunidades. Los receptores GABA-A son heteropolímeros pentámeros que forman canales aniónicos y cuando se activan permiten la entrada de Cl^- , esto lleva a un cambio de potencial intracelular que produce una inhibición rápida de la excitación neuronal. Por otro lado, los receptores GABA-B son receptores metabotrópicos que regulan la excitabilidad del SNC por medio de la modulación de los receptores GABA-A extrasinápticos, generando una inhibición lenta. En concreto, los receptores GABA-A se encuentran en:

- La sinapsis, donde se encargan de la inhibición fásica que da lugar a la hiperpolarización transitoria de la membrana postsináptica y por lo tanto a una inhibición de fase corta e intensa. Las subunidades principales de estos receptores son $\alpha 1-3$ y γ .
- Localizaciones extrasinápticas, donde la gran sensibilización y afinidad de las subunidades de los receptores extrasinápticos ($\alpha 5$ y δ) a bajas concentraciones de GABA permiten que se produzca una estimulación constante sobre estos receptores y que haya un cambio de potencial de membrana celular, que da lugar a una inhibición persistente débil (inhibición tónica). Los neuroesteroides también son muy sensibles a estos receptores, pues experimentan una respuesta rápida y eficaz tras su unión.

Los receptores GABA-A extrasinápticos, que están formados principalmente por subunidades δ y $\alpha 4-6$, son el principal objetivo de los nuevos tratamientos farmacológicos para la DPP aprobados recientemente por la FDA, la brexanolona (BRX) y la zuranolona (ZRN). Se encuentran en zonas como el hipocampo (controla el estrés y la memoria emocional), la corteza prefrontal (regula las emociones) y la amígdala (procesa la ansiedad y el miedo); zonas importantes para el control de la conducta maternal y del estado del ánimo.

Figura 2: diferencias entre receptores GABA-A extrasinápticos y sinápticos¹².



Los neuroesteroides son metabolitos activos de hormonas esteroideas que modulan de manera alostérica positiva los receptores GABA-A, en concreto, a los receptores extrasinápticos que son los que poseen las subunidades delta. En el periodo de gestación, la concentración de progesterona se eleva, y así mismo, la alopregnanolona (metabolito de la progesterona). Este neuroesteroide actúa potenciando la inhibición tónica por medio de la modulación alostérica positiva de los receptores GABA-A, provocando una disminución de los síntomas ansiosos y un efecto de sedación y de estabilización emocional. Por otra parte, se producen variaciones en la plasticidad de los receptores GABA-A; el fenómeno de “down regulation” o regulación a la baja da lugar a que los receptores disminuyan su sensibilidad por la alopregnanolona al reducir la expresión de subunidades como delta como mecanismo de adaptación para mantener la homeostasis durante la gestación y que no se produzca una inhibición neuronal desmesurada.

El aumento de la alopregnanolona permite regular el estrés que se produce en el embarazo debido a la hiperactivación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (HHA) (aumenta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) en el hipotálamo que lleva a un aumento de la liberación del cortisol desde la glándula suprarrenal, y, por lo tanto, a un incremento de los síntomas ansiosos). En el período posparto, los niveles de alopregnanolona disminuyen bruscamente, sin embargo, los receptores GABA-A que previamente habían sufrido una disminución en la sensibilización no se ajustan a esta caída, provocando una inhibición de la excitabilidad neuronal deficiente. Además, esta disfunción del sistema

gabaérgico lleva a una desregulación del eje HHA, que provoca un desbalance en su retroalimentación negativa y en la respuesta a los eventos estresantes. La descompensación en la neurotransmisión puede contribuir a aumentar la aparición de la DPP y sus síntomas. Los estudios clínicos realizados en mujeres con DPP han evidenciado que estas tienen unos niveles de alopregnanolona menores, probablemente por una falta de adaptación de los receptores GABA-A en el periodo posparto y una disfunción del eje HHA mayor que aquellas mujeres que no tenían esta enfermedad en la etapa posparto. Además, diversos estudios que evaluaban los antidepresivos comunes como los ISRS en esta patología, demuestran que la disfunción del sistema serotoninérgico no es el origen principal de la DPP ya que los resultados de eficacia son bajos. El sistema gabaérgico estaría más implicado en la aparición de la DPP¹².

2.1.4.2. Moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA-A en la DPP.

Los neuroesteroides son metabolitos de las hormonas esteroideas que modulan la excitabilidad neuronal. Se sintetizan en el cerebro, en las neuronas y la microglía, y actúan interaccionando con los receptores GABA-A (GABA-AR) y potenciando las corrientes inhibitorias cerebrales. Pueden potenciar alostéricamente las corrientes a niveles fisiológicos (20nM) o activar directamente los canales receptores. Aumentan la conductancia del influjo de cloruro, provocando una hiperpolarización e inhibiendo la excitabilidad neuronal. Actúan sobre receptores sinápticos y extrasinápticos y se unen a todas las isoformas de los receptores GABA-A, pero son más sensibles a los GABA-AR extrasinápticos, que tienen la subunidad δ capaz de provocar corrientes tónicas persistentes. Los dos neuroesteroides más abundantes son la alopregnanolona (deriva de la alopregnanolona) y la alotetrahidrodesoxicorticosterona (deriva de desoxicorticosterona). Durante el embarazo, los niveles de alopregnanolona aumentan hasta una concentración de 150nM y con ello, la expresión de receptores GABA-AR. En la etapa posparto, estos niveles de alopregnanolona caen abruptamente hasta valores iniciales de 5 nM, pero los receptores GABA-

AR tardan en reajustarse, desencadenando un desequilibrio que puede ser causante de los síntomas depresivos. El tratamiento con neuroesteroides exógenos ayuda a simular los niveles elevados de la alopregnanolona durante el embarazo y permite dar tiempo al sistema gabaérgico para recuperar su plasticidad normal.

La ausencia de evidencia sobre la eficacia y la seguridad de los antidepresivos comunes, como los ISRS o IRSN, en el tratamiento de la DPP grave motivaron el desarrollo de fármacos específicos para esta patología, como son la BRX (alopregnanolona exógena) y la ZRN (análogo sintético de la alopregnanolona), dos neuroesteroides exógenos que disminuyen de manera rápida y eficaz los síntomas depresivos y ansiosos en estas mujeres al potenciar la inhibición gabaérgica, imitando la acción de la alopregnanolona en el cerebro¹³.

3. OBJETIVOS

- **Objetivo general.**

El objetivo principal se basa en realizar una revisión bibliográfica de los ensayos clínicos y artículos científicos publicados sobre el uso de los moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA-A como tratamiento reciente de la DPP grave, analizando su eficacia y seguridad.

- **Objetivos específicos.**

- Evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con BRX en mujeres con DPP y analizar otros parámetros secundarios que permitan obtener una perspectiva íntegra de su efecto terapéutico.
- Evaluar la eficacia y la seguridad del tratamiento con ZRN en mujeres con DPP y analizar otros parámetros secundarios que permitan obtener una perspectiva íntegra de su efecto terapéutico.
- Comparar la eficacia y la seguridad de la BRX y la ZRN con otros antidepresivos tradicionales como los ISRS.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Para llevar a cabo este trabajo se ha realizado una revisión bibliográfica haciendo uso de la base de datos MEDLINE por medio del buscador de artículos de investigación científica Pubmed. Para ello, usamos las cajas de búsqueda con la terminología MeSH usando las palabras clave: “Depression, Postpartum”, “brexanolone [Supplementary Concept]” y “zuranolone [Supplementary Concept]”, haciendo uso del operador booleano AND, con las siguientes ecuaciones de búsqueda: "depression, postpartum"[MeSH Terms] AND "zuranolone"[Supplementary Concept]; "depression, postpartum"[MeSH Terms] AND "brexanolone"[Supplementary Concept].

Por otra parte, realizamos una búsqueda sin la terminología MeSH con las siguientes ecuaciones de búsqueda: ("brexanolone"[Supplementary Concept] OR "brexanolone"[All Fields]) AND "Postpartum depression"[All Fields]; ("zuranolone"[Supplementary Concept] OR "zuranolone"[All Fields]) AND "Postpartum depression"[All Fields].

Los filtros elegidos para acotar la búsqueda fueron: fecha de publicación en los últimos 10 años, tipo de artículo que fueran ensayos clínicos y metaanálisis, que la especie sea humana con edad de más de 19 años y que el sexo fuera femenino.

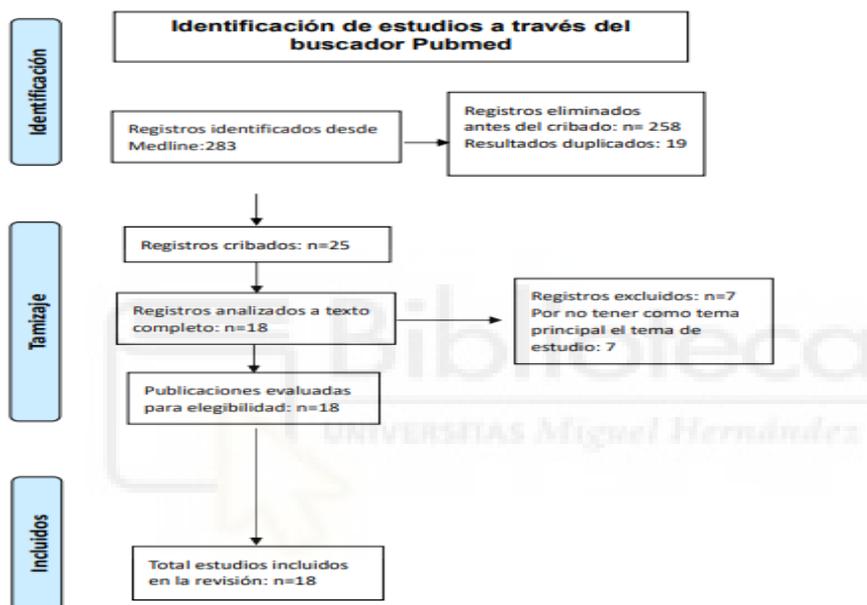
Selección de artículos

Se seleccionaron los artículos en función del título, resumen y palabras clave. Más tarde se analizaron los escogidos y se comprobó que siguieran una serie de criterios:

- Criterios de inclusión: artículos que tuvieran información sobre la eficacia y la seguridad de la BRX y la zuranolona como tratamiento farmacológico para las mujeres que sufren de DPP severa; artículos publicados en los últimos 10 años; estudios de ensayos clínicos y metaanálisis del tema tratado.
- Criterios de exclusión: artículos que no tengan como tema principal la DPP; artículos en idiomas diferentes del castellano o el inglés.

Como se observa en la figura, en la primera búsqueda se obtuvieron 283 resultados como consecuencia de las 4 búsquedas realizadas en el buscador Pubmed. Después de aplicar los filtros requeridos y de la extracción de 19 artículos duplicados los resultados se redujeron a 25. Tras la lectura del título y del resumen se excluyeron 7 artículos por no tratarse de la DPP. Finalmente, se analizaron a texto completo 18 artículos, los cuales fueron incluidos en esta revisión.

Figura 3: Diagrama de flujo de los resultados de búsqueda bibliográfica.



5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1. Tratamiento de la Depresión postparto moderada-grave.

La depresión postparto grave se debe abordar en las mujeres por medio de la monoterapia mediante la administración de distintos agentes farmacológicos o bien mediante la combinación de la farmacoterapia junto con el tratamiento psicológico. Los tratamientos convencionales (ISRS, IRSN) tardan en ejercer su efecto óptimo reduciendo la adherencia terapéutica, además de suponer una tasa de respuesta inferior al 50%. La larga duración del tratamiento y la gran cantidad de efectos adversos de dichos fármacos (disminución de la libido,

insomnio, cansancio) provocan que las madres que padecen DPP y que necesitan alivio inmediato de la enfermedad se desmotiven y se frustren con respecto a encontrar una solución, además del riesgo que supone tanto para las madres como para los neonatos.

Para dar respuesta a esta necesidad de un tratamiento más eficaz para la DPP, la FDA ha aprobado dos medicamentos con la indicación específica de la DPP, la BRX y la ZRN, que son moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA-A, y presentan beneficios notables por actuar de manera rápida e inducir cambios sostenibles, observándose mejoras desde los primeros días de administración y perdurando durante un largo periodo de tiempo después de la última dosis.

La BRX se administra por vía intravenosa durante 60 horas, siendo necesaria la monitorización de la paciente. Por otra parte, la ZRN se administra por vía oral 1 vez al día (por la noche junto a comidas ricas en grasas) de manera ambulatoria, siendo este hecho el principal motivo de elección de esta última frente a la BRX. El perfil farmacocinético de la ZRN permite que las mujeres se adhieran mejor, proporcionando mejoras notables, rápidas y garantizando la comodidad del tratamiento^{10,11}.

5.2. Brexanolona.

5.2.1. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas.

La BRX o SAGE-547, es una formulación intravenosa acuosa de alopregnanolona en sulfobutiléter-beta-ciclodextrina tamponada con citrato aprobada por la FDA en marzo de 2019 como tratamiento intravenoso de la DPP severa. Es un análogo exógeno de un neuroesteroide activo derivado de la progesterona, alopregnanolona, que potencia la inhibición gabaérgica al unirse a los receptores sinápticos y extrasinápticos del GABA-A y ayuda a restaurar su actividad disfuncional, potenciando así los efectos ansiolíticos y antidepresivos.

Se administra de manera gradual por vía intravenosa durante 60 horas, aumentando la dosis de manera paulatina hasta alcanzar la dosis máxima a las 24-52h y reduciéndola hasta el final del tratamiento. Entre sus efectos adversos

destacan la sedación, somnolencia, pérdida de conciencia y alteración mental y se ha visto que puede inhibir el CYP2C9, enzima del citocromo p450.

Tiene una biodisponibilidad del 100 % debido a su vía de administración, un volumen de distribución de 3 l/kg y una metabolización por medio de cetorreducción, glucuronidación y sulfatación, que evita interacciones con otros fármacos, a excepción de las interacciones farmacodinámicas con otros depresores del sistema nervioso. Su vida media es de 9h, tiene 3 metabolitos inactivos principales, una unión a proteínas plasmáticas mayor del 99 % y un aclaramiento de 1l/h/kg. Se excreta por heces y orina^{14,15}.

5.2.2. Eficacia y seguridad.

“Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression”¹⁶

En el primer estudio clínico abierto de fase 1 llevado a cabo por Kaness et al., se evaluó la tolerabilidad y la seguridad de SAGE-547¹⁶.

Para el estudio se incluyó a 4 mujeres de entre 18-45 años que habían tenido un episodio depresivo mayor con inicio en el tercer trimestre o durante las 12 semanas postparto y que puntuaron con ≥ 20 puntos en la escala de HAM-D 17. La dosis de BRX fue escogida para simular la exposición a alopregnanolona durante el tercer trimestre de embarazo, 150 Nm. La administración fue progresiva con una duración de 60h y una concentración máxima de 86ng/kg·h, disminuyendo la concentración después de las 48h iniciales. La puntuación en la escala de HAM-D 17 a las 60h de infusión disminuyó un 93,2% desde el inicio y a las 84h, en el periodo de seguimiento, alcanzó una puntuación de -80% en las pacientes, indicando una remisión de la depresión posparto (\leq a 7 puntos). Por otra parte, en la medida de seguridad, se observaron 14 efectos adversos (10 en relación con la medicación), incluyendo entre ellos sedación, molestias en el lugar de la inyección, eritema, mareo, aumento de la hormona estimulante de la tiroides o dolor faríngeo entre otros, siendo todos ellos leves o moderados. No se registró ningún efecto adverso grave.

Este estudio de diseño abierto sin enmascarar tiene un tamaño muestral pequeño y tres de las cuatro pacientes incluidas seguían medicándose con fármacos psicótrópos durante el ensayo. Todo esto merma la fiabilidad del presente estudio. Sin embargo, la alta tolerabilidad de las pacientes y la velocidad y mantenimiento de la acción de SAGE-547 para tratar tanto la DPP como los síntomas ansiosos en mujeres con depresión postparto grave respaldaron la realización de más ensayos clínicos para evaluar la seguridad y la eficacia de la BRX.

“Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial”¹⁷

En el ensayo de fase 2 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo de S. kanes et al.¹⁷, las pacientes elegidas fueron 21 mujeres de entre 18-45 años, que habían tenido un episodio depresivo con inicio entre el tercer trimestre de embarazo y las 4 semanas postparto. Tenían una puntuación de HAM-D 17 de ≥ 26 y habían dado a luz dentro de los 6 meses anteriores. Las pacientes fueron reclutadas por autorremisión y por derivación médica, siendo seleccionadas por el investigador del centro donde se llevó a cabo el estudio. La asignación fue aleatoria (1:1) mediante un programa de ordenador, a placebo o BRX. La infusión duró 60h donde las pacientes estuvieron hospitalizadas y posteriormente el seguimiento se alargó hasta el día 30, con revisiones de seguridad y clínicas a los 7 y 30 días.

Los cambios en la HAM-D 17 a las 60h fueron de una disminución del 75% desde la puntuación inicial para el grupo de BRX, a diferencia de placebo que obtuvo una disminución del 30%. La remisión de la depresión se dio en el 70% de pacientes del grupo de BRX, en comparación con placebo (9%) al final de la infusión. A los 30 días se volvió a evaluar y los datos del grupo de BRX se mantuvieron mientras que en el grupo placebo el 19% indicaron remisión de la DPP. La respuesta fue mayor en todos los puntos temporales para el grupo de BRX.

Al evaluar la seguridad se observó una serie de efectos adversos, siendo los principales la somnolencia, molestias en el sitio de la infusión y mareos. Se dio

taquicardia sinusal en un paciente del grupo de BRX y en otro somnolencia de manera moderada.

La BRX tuvo menos efectos adversos que el grupo placebo en este estudio. Además, se confirmó su rápido y largo efecto (desde las 24h hasta los 30 días de seguimiento) y la alta tasa de remisión en los pacientes según la escala de HAM-D 17.

“Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials”¹⁸

En el ensayo clínico de fase 3 de Meltzer-Brody et al.¹⁸, se incluyeron 2 estudios. El reclutamiento de las participantes se hizo por autorremisión, remisión médica y uso de la web o la televisión. Las pacientes fueron asignadas al azar (1:1:1) a recibir placebo, BRX 90ng/kg·h (BRX90), o BRX 60 ng/kg·h (BRX60) en el estudio 1 o (1:1) BRX90 o placebo en el estudio 2.

La infusión duró 60h en las que las pacientes debían estar monitorizadas, y posteriormente hubo un seguimiento hasta el día 30, con controles clínicos y de seguridad a los 7 y 30 días. Para ambos estudios se reclutaron mujeres de entre 18 y 45 años que habían tenido un episodio depresivo entre el tercer trimestre de embarazo y las 4 semanas postparto y cuya puntuación de HAM-D 17 era de \geq a 26.

1. Estudio 1: 138 mujeres (n=47 BRX60, n= 45 BRX90 y n=46 placebo) con puntuación de HAM-D 17 \geq 26.

Los resultados primarios, mostraron una disminución en la puntuación de HAM-D desde la hora 0 al final de la infusión de 19,5 puntos para el grupo BRX60, de 17,7 puntos para BRX90 y de 14 puntos para placebo. Esto indica una diferencia con placebo del grupo de BRX60 de 5,5 puntos y para con BRX90 de 3,7 puntos. A los 30 días de seguimiento la puntuación era parecida a la de las 60 horas para el grupo BRX60 (-19,5) y para el grupo BRX90 (-17,6), indicando un efecto sostenible en el tiempo del fármaco. Por otra parte, la remisión de los síntomas fue mayor para BRX60 y BRX90 entre las horas 24 y 72h y a los 30 días; a las 60 horas fue para BRX60 de un 51% contra placebo, que fue tan solo un 16%.

La cantidad de pacientes que tuvieron una respuesta en la HAM-D fue similar en los grupos BRX60 y BRX90, siendo esta significativa entre las 24h y los 30 días de seguimiento. La BRX se toleró bien entre los sujetos, aunque se notificaron una serie de efectos adversos. Entre ellos, los más comunes fueron la somnolencia, los mareos y la cefalea, cobrando mayor importancia para el grupo de BRX las dos primeras. Un paciente experimentó dos acontecimientos adversos graves; ideación suicida y un intento de sobredosis que se resolvió por interrupción de la dosis. A aquellos que experimentaron una gran sedación o que perdieron el conocimiento debido a la infusión de BRX se les interrumpió el tratamiento, logrando recuperar la conciencia en menos de 15 minutos aquellos que la perdieron.

2. El segundo estudio reclutó a 108 mujeres (n=54 BRX90 y n=54 placebo) con una puntuación de HAM-D 17 entre 20-25.

Los resultados primarios también dieron lugar a una disminución de la HAM-D a las 60h con respecto al inicio, siendo para BRX90 de 14,6 puntos y de 12,1 para placebo, diferencia entre ellos de 2,5 puntos. El efecto para BRX90 se mantuvo 30 días después con una reducción de 14,7 puntos, pero el grupo placebo lo igualó con 15,2 puntos menos con relación al inicio. En cuanto a la remisión de la HAM-D, fue mayor para el BRX90 entre las horas 8 y los 7 días, teniendo a las 60h una remisión del 61% para BRX90 y del 38% para placebo. La cantidad de pacientes que obtuvo una respuesta de la HAM-D aumentó para BRX90 entre las 24h y los 7 días, llegando a su máximo entre las 48h y los 7 días. Los efectos adversos más normales fueron la somnolencia, los mareos y la cefalea, estando estos dos primeros más presentes en aquellos BRX90, llegando a reportarse 2 casos de efectos adversos severos (alteración de conciencia y síncope). La sedación excesiva de algunos pacientes fue resuelta por el cese del tratamiento en menos de 15 minutos. En general, la BRX fue bien tolerada con efectos adversos leves mayoritariamente; redujo los síntomas de la DPP desde las primeras 24h y mantuvo este efecto a lo largo del mes de seguimiento.

Tanto en el estudio de fase 2 como en los 2 estudios de fase 3 se produjo una mejoría en la respuesta desde el primer día de infusión y una remisión elevada

de las pacientes tratadas con BRX. La tasa de interrupciones durante los estudios fue mayor en el grupo de BRX, aunque los efectos adversos fueron similares entre ambos grupos. Sin embargo, son necesarios más estudios clínicos para evaluar, además, la eficacia en comparación con el tratamiento convencional, con un mayor tamaño muestral y periodos de seguimiento mayores¹⁹.

Tabla 3: Tabla resumen de los principales ensayos clínicos realizados para evaluar la seguridad y la eficacia de la BRX en mujeres con DPP severa.

AUTOR	POBLACIÓN	SUJETOS	DISEÑO	TRATAMIENTO	RESULTADOS
Kanes et al.(2017)	Mujeres con DPP severa (puntuación de HAM-D 17 \geq 20)	4	Estudio abierto de fase 1	Infusión de BRX IV por 60h: -0h a 4h= 21,5 ug/kg·h; -4h a 8h= 43 ug/kg·h; -8h a 12h= 64,5 ug/kg·h; -12h a 48h= 86 ug/kg·h; -48h-52h= 64,5ug/kg·h; -52h a 56h= 43 ug/kg·h; -56h-60h= 21,5ug/kg·h	Remisión DPP (<7) según la escala de depresión HAMD-17. No efectos adversos graves
Kanes et al.(2017)	Mujeres con DPP severa (puntuación de HAM-D 17 \geq 26)	21 (11 placebo, 10 BRX)	Ensayo clínico de fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Infusión de BRX IV por 60h: -0h a 4h= 30 ug/kg·h; -4h a 24h= 60 ug/kg·h; -24h a 52h= 90 ug/kg·h; -52h a 56h= 60 ug/kg·h; -56h-60h= 30 ug/kg·h	↓ DPP en la escala de HAMD-17 y remisión en BRX↑. No efectos adversos graves.
Meltzer-Brody et al.(2018) E.C 1	Mujeres con DPP severa (puntuación de HAM-D 17 \geq 26)	138 (45 BRX90, 47 BRX60, 46 Placebo)	Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Infusión de BRX IV por 60h: -BRX90=> Máxima dosis=90 ug/kg·h -BRX60=> Máxima dosis= 60 ug/kg·h	↓ DPP en la escala de HAMD-17 y ↑ remisión en BRX90 y BRX60. 2 efectos adversos graves.
Meltzer-Brody et al. (2018) E.C 2	Mujeres con DPP severa (puntuación de HAM-D 17 = 20-25)	108 (54 BRX90, 54 placebo)	Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	Infusión de BRX IV por 60h: - BRX90=> Máxima dosis=90 ug/kg·h	↓ DPP en la escala HAMD-17 y ↑ remisión en BRX90. 2 efectos adversos graves

5.2.3. Estudios post hoc.

Los estudios post hoc son una serie de análisis estadísticos que se llevan a cabo de manera posterior a los ensayos clínicos principales para poder investigar más extensamente sobre parámetros secundarios no vistos de manera completa.

En el primer ensayo post hoc se analizaron los datos de 3 ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego controlados con placebo (uno de fase 2 y dos de

fase 3) y se aislaron los datos de eficacia de 209 pacientes; 102 BRX y 107 PCB (placebo), evaluándose la seguridad y la eficacia de la BRX²⁰. Los resultados se dividieron de la siguiente manera:

- NNT (número necesario a tratar), a las 60h de infusión, de 4 a 6 pacientes deben recibir BRX para que al menos 1 de ellos obtenga una mejoría en comparación a placebo (NNT=4-6). A los 30 días el NNT pasó a ser de 4-8.
- NND (número necesario para causar daño) =97, lo que indica que 1 de 97 pacientes tratados con BRX experimenta efectos adversos graves que no le permite seguir con la medicación.
- MID (diferencia mínima importante), las estimaciones fueron de 1,8-2,4, con una media de 2,1, que significa que una diferencia de puntuación de 2,1 puntos entre PCB y BRX mostrará un efecto relevante clínicamente.
- MCT (umbral de cambio significativo) (cambio: mínimo= -9 puntos, moderado= -15, grande= -20), a las 60h el 87% de los pacientes de BRX logran una mejoría mínima, versus el 68% de PCB. A los 30 días de seguimiento el 41 % de personas BRX tiene una mejoría grande, a comparación de PCB (26%).
- El RR (riesgo relativo) se evaluó a las 60h, donde el grupo BRX obtuvo un 1,34-1,89 más probabilidad de mejora que PCB. A los 30 días, el RR se mantuvo, siendo para BRX de 1,37-1,96.

Los pacientes tratados con BRX tienen una mejoría más acelerada que placebo y, además, se mantiene en el tiempo, siendo seguro y efectivo.

El segundo estudio post hoc es un ensayo post-comercialización que evaluó el impacto de la BRX sobre la calidad de vida de las pacientes con DPP y el cambio de uso de recursos sanitarios y productividad laboral antes y después del tratamiento con BRX²¹.

Se analizaron los datos de 2 ensayos de fase 3 aleatorizados, a doble ciego y comparados con placebo. Los resultados se dividieron en 3 puntos:

-El impacto de la DPP sobre la calidad de vida es muy alto, ya que los datos de medición de la SF36v2 muestran una disminución notable de puntuación a comparación con la población general, enfatizando en la salud mental.

-La evaluación de la Sf36v2 en mujeres tratadas con BRX respondedoras muestra una mejora significativa desde el día 7 de tratamiento, llegando a alcanzar un CVRS similar al de la población general en el día 30. Al mes del seguimiento post BRX se vio como el componente mental resumido (MCS) incrementó su puntuación hasta un 142% a diferencia de la inicial, asimilándose a la puntuación normal en el 75% de las pacientes. La vitalidad (+60%), el rol emocional (+102%) o la función social (+80%) al mes post tratamiento llegaron a alcanzar valores equiparables con la población general.

-El impacto en los recursos sanitarios disminuyó en mujeres respondedoras al tratamiento, pues hicieron menos uso de psiquiatras o psicólogos y perdieron menos días de trabajo debido a la enfermedad a comparación a aquellas no respondedoras.

Antes de la infusión de BRX el MCS era menor a 25 puntos en el 72,7% de las mujeres con DPP de los ensayos clínicos analizados, el 42,3% de las pacientes necesitaban consultas sanitarias y el 26% faltaba al trabajo. En el día 7 de tratamiento, el 56% de respondedoras obtuvieron un MCS de 45, el 24,1% hizo uso de consultas y tan solo el 5,6% faltó a trabajar. En el día 30, el 74,7% de respondedoras mantuvieron un MCS de \geq de 45, el 21% requirió consulta con un psiquiatra o psicólogo y solo el 7,4% faltó a trabajar.

Estos datos reflejan como el tratamiento con BRX aumenta la calidad de vida de las pacientes y disminuye la necesidad de los recursos sanitarios y las pérdidas de productividad laboral.

El tercer estudio post hoc también es un ensayo post-comercialización que buscaba analizar los efectos de la BRX sobre los síntomas depresivos, la ansiedad y el insomnio en mujeres con DPP. Para ello, se estudiaron 3 ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo (uno de fase 2 y

dos de fase 3)²². Se recogieron datos de 209 pacientes aleatorizados a recibir BRX 90ng/kg·h (BRX90) (n=102) o placebo (n=107).

Los resultados fueron:

-Mayor respuesta sobre la puntuación HAM-D17 en BRX90 (81,4%) que en placebo (67,3%) a las 60h y a los 30 días (88,2% vs. 75,7%). Además, fue más veloz para BRX90 (24h) que para placebo (36h).

-Mayor respuesta CGI-I en BRX90 (81,4%) vs placebo (61,7%) a las 60h y a las 30h, (88,2% vs. 78,5%). El BRX90 alcanzó una respuesta más rápida (24h) a comparación de placebo(36h).

-El cambio en la escala de HAM-D17 A/S fue más notable desde las 24h hasta los 30 días de seguimiento.

-En la subescala de insomnio HAMD-17 fue mayor el cambio en BRX90 desde las 24h hasta los 30 días posteriores. La cantidad de pacientes que alcanzaron la respuesta en la HAMD-17 a la 60h fue mayor para BRX90 (71,4%) que para placebo (52,8%) y lo mismo ocurrió con respecto a la reducción (-70%) de la puntuación de HAM-D17 a los 30 días (52,1% vs. 40%).

Estos resultados sugieren que la BRX podría ser efectiva no solo como tratamiento de la DPP, sino para con otros síntomas relacionados como la ansiedad y el insomnio, disminuyendo la polimedicación en las pacientes.

5.2.4. Concentraciones de BRX en la leche y el plasma materno.

En un estudio post-comercialización de fase 1b se indaga sobre el traspaso de BRX al lactante por medio de la leche materna y su presencia en la misma y en el plasma²³. Se calcularon las concentraciones de alopregnanolona en la leche y el plasma durante 7 días y parámetros como la RID (dosis relativa infantil), que indica la cantidad de fármaco que pasa al lactante por medio de la leche materna.

Los resultados concluyeron que la concentración de alopregnanolona en la leche y el plasma es similar, teniendo valores de leche/plasma= 1,36. La RID máxima alcanzada en el estudio fue de 1,3%, que quiere decir que el lactante tuvo niveles de exposición a la BRX muy bajos (RID<10= seguro para el lactante). La

concentración máxima en el plasma fue de 89,7un/ml y el tiempo máximo fue de 47,8h. Además, hubo una caída rápida de los niveles de alopregnanolona en la leche materna después de la infusión. Debido a que la BRX tiene una biodisponibilidad oral de <5%, los efectos adversos en el lactante se vieron disminuidos.

Este estudio demuestra que el uso de BRX para tratar la DPP con una dosis basada al peso no pone en riesgo al lactante, pues la exposición del fármaco es demasiado pequeña para que pueda conllevar riesgos para su salud. Además, la rápida eliminación de la BRX del cuerpo respalda su uso en mujeres que están lactando. No obstante, se requiere de más estudios clínicos que respalden estos datos.

5.2.5. BRX vs. ISRS.

Para comparar los diversos tratamientos farmacológicos de la DPP se realizó una comparación indirecta ajustada por emparejamiento (MAIC) ²⁴. Para ello se seleccionaron datos de 6 estudios sobre tratamientos farmacológicos y farmacológicos combinados con no farmacológicos de la DPP. Al comparar los brazos placebo de los estudios se vio como el placebo de los estudios BRX al estar en cuidados intensivos durante 3 días, no representaba a un brazo placebo tradicional o ambulatorio, no siendo una opción correcta como comparador común. Esto hizo que gracias al método MAIC se pudiesen conectar los estudios de BRX90 y con los estudios de ISRS, cogiendo un brazo placebo de otro estudio (para EPDS se usó el brazo de control del estudio Sharp et al. Y para HAM-D17 el de Yonkers et al.), ya que, este permite la comparación indirecta de estudios cuando no hay un comparador común, pues realiza un ajuste de los estudios previo a la comparación.

Para realizar el análisis ajustado por MAIC se compararon el estudio BRX (547-ppd-202), el Sharp et al. (2010) y el de Yonkers et al. (2008), mientras que los otros 4 estudios sirvieron para construir la red de evidencia en la comparación indirecta no ajustada de ITC y NMA, pues, estos incluían tratamientos no farmacológicos. Se cogieron los datos de la puntuación de HAM-D17 y de la EPDS de los estudios de ISRS y de BRX y se realizó un análisis de comparación

indirecta por el método de Butcher ITC y un análisis de red de metaanálisis (NMA), con dos enfoques; análisis sin ajustar (más sesgo) y análisis ajustado con MAIC (menos sesgo).

Se calculó la diferencia media en la CFB (cambio respecto al valor basal) entre ambos tratamientos, siendo en todos los puntos temporales superior el tratamiento con BRX en comparación con otros como los ISRS, pues redujo más la puntuación de HAMD y EPDS. Este metaanálisis permite recalcar la rapidez y la eficacia a largo plazo de la BRX a comparación indirecta de otros métodos farmacológicos para tratar la DPP severa. Por el contrario, tiene una serie de limitaciones como la falta de un mismo comparador para los diferentes estudios que hace que este estudio sea un análisis no anclado. Además, la BRX y los ISRS tienen vías de administración y tiempos de medida de los parámetros primarios y secundarios diferentes. Por último, se observó cómo se estimaron datos para ambos tratamientos en aquellos puntos temporales en los que no coincidían en las mediciones. Todo esto hace que el riesgo de sesgo se vea incrementado en el estudio, haciendo falta un ensayo clínico que evalúe directamente las diferencias entre ellos para el tratamiento de la DPP severa. Los resultados ajustados con MAIC se ven reflejados en la siguiente Tabla 3, estando todos los valores a favor de la inyección de BRX.

Tabla 4: resultados ajustados con MAIC de la comparación entre ISRS y BRX como tratamiento de la DPP severa (valores a favor del grupo de BRX)²⁴.

TIEMPO	MEDIDA	MÉTODO ITC	MÉTODO NMA
3 días	EPDS	-7,98	-7,97
3 días	HAM-D	-12,79	-13,47
4 semanas	EPDS	-6,35	-6,86
4 semanas	HAMD-D	-5,87	-8,41
4 a 18 semanas	EPDS	-4,05	-3,76
4 semanas a 6 meses	HAM-D	-0,97	-2,02

5.3. Zuranolona.

5.3.1. Mecanismo de acción y propiedades farmacocinéticas.

La ZRN o SAGE-217, es un modulador positivo de los receptores GABA-A aprobado por la FDA el 4 de agosto de 2023 como el primer tratamiento oral para la DPP, bajo el nombre comercial de Zurzuvae. Este esteroide neuroactivo, actúa modulando la excitabilidad neuronal por medio de los receptores sinápticos y extrasinápticos de los receptores GABA-A, siendo un análogo de la alopregnanolona. A diferencia de la BRX, esta se administra por vía oral, tiene una vida media más larga y una biodisponibilidad mayor. La posología es de una dosis al día de 50mg, por la noche, junto a comidas ricas en grasas durante 14 días. Se puede usar sola o como complemento de la terapia antidepresiva oral. Entre los efectos adversos que puede dar destacan la somnolencia, mareos, diarrea, fatiga, infecciones del tracto urinario, nasofaringitis o deterioro en la conducción.

Los datos farmacocinéticos muestran que la concentración máxima se da a las 5-6h de administración. Tiene un volumen de distribución superior a los 500l, y tiene una alta unión a proteínas plasmáticas (más del 99,5%). La semivida es de 19,7 a 24,6h y el aclaramiento aparente medio (CL/F) es de 33l/h. La ZRN se metaboliza por la enzima CYP3A4 y se excreta a través de la orina (45%) y heces (41%)²⁵.

5.3.2. Eficacia y seguridad.

“SAGE-217, A Novel GABAA Receptor Positive Allosteric Modulator: Clinical Pharmacology and Tolerability in Randomized Phase I Dose-Finding Studies”²⁶

Los primeros estudios de SAGE-217, son ensayos clínicos de fase 1 aleatorizados, a doble ciego y controlados con placebo, que buscaron evaluar la seguridad y la farmacocinética de la ZRN²⁶. Para ello, se realizaron 2 estudios; SAD (dosis única ascendente) multicéntrico y MAD (dosis múltiple ascendente) unicéntrico, con un total de 108 participantes con el objetivo de evaluar la seguridad, dosis máxima tolerada y la farmacocinética después de una única

dosis (SAD) y la acumulación, farmacocinética tolerabilidad y seguridad tras múltiples dosis (MAD). Se incluyeron a mujeres y hombres de entre 22 y 55 años sanos que fueron asignados aleatoriamente a placebo o a tratamiento con SAGE-217. Para el estudio SAD se reclutó a 72 pacientes, aleatorizados (6:2) a placebo o SAGE-217 a recibir una dosis única de entre 0,25mg y 66mg en 9 cohortes y para el estudio MAD se reclutó a 36 pacientes, aleatorizados (9:3) a placebo o SAGE-217 a recibir 15,30 y 35 mg por la mañana durante 7 días en 3 cohortes. En MAD, el 77,8% de sujetos que recibieron 30mg durante 7 días por la mañana, hicieron un periodo de lavado y completaron una segunda etapa de dosis de 1 semana por la noche. En ambos estudios la dosis aumentó hasta alcanzar la dosis máxima tolerada (DMT). Los resultados fueron los siguientes:

-Resultados farmacocinéticos: eliminación hepática (mínima por orina), semivida de 16h-23h, tiempo hasta la concentración máxima (Tmax) de 1h, acumulación baja, rápida absorción.

-La dosis máxima tolerada (DTM) para SAD fue de 55mg y para MAD de 30 mg.

-La ZRN se tolera bien y es segura (los efectos adversos ocurren en el Tmáx). No hubo efectos graves en el estudio MAD y en el SAD 4 pacientes notificaron efectos adversos severos, como cambios en el estado mental, ausencia de respuesta a estímulos y somnolencia, con la dosis más alta de 66mg. El efecto adverso más común fue la sedación, que se dio en el 31,9% pacientes de SAD y el 58,1% de MAD, que fue menos prevalente en la cohorte de dosis de noche de 30 mg en comparación con la dosis de mañana de 30mg del estudio MAD. La ZRN tiene una absorción veloz y una semivida adecuada para facilitar la adherencia a los pacientes. Sin embargo, el hecho de que estos estudios se realizaron en pacientes sanos y el corto tiempo en el que se llevaron a cabo crearon la necesidad de realizar más ensayos clínicos para evaluar correctamente la seguridad y eficacia a largo plazo en mujeres con DPP severa. Estos resultados apoyaron el avance a la etapa de investigación de Sage-217 como tratamiento oral de la DPP.

“Effect of zuranolone vs placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial” ²⁷

Este ensayo clínico de fase 3 doble ciego, aleatorizado ambulatorio y controlado con placebo denominado “estudio Robin” evaluó la eficacia y seguridad de la ZRN en la DPP²⁷. Se seleccionaron 153 mujeres de 18 a 45 años de edad de ≥ 26 puntuación en la escala de HAM-D 17, que hubieran dado a luz en los 6 meses o menos previos, con un episodio depresivo mayor sin psicosis. El reclutamiento se realizó por el investigador de cada centro. Se aleatorizó (1:1) a las pacientes para recibir ZRN 30mg cada noche de manera oral por dos semanas o placebo. La reducción en la puntuación de HAM-D 17 desde el inicio al día 15 de seguimiento fue de 17,8 puntos para el grupo de ZRN a comparación al grupo placebo que obtuvo 13,6 puntos. Diferencia entre ellos de 4,2 puntos. En el día 3 hubo una diferencia de 2,7 puntos entre ZRN y placebo y en el día 45 de seguimiento de 4,1 puntos, ambos a favor del modulador positivo de los receptores GABA-A. El 72% de pacientes del grupo ZRN tuvo una respuesta en el día 15, a diferencia de placebo (48%), y así mismo, el 45% de mujeres del grupo ZRN tuvo una remisión de la depresión según la escala de HAM-D 17 frente al 23% de placebo. En el día 45 la remisión fue de 53% contra 30% a favor de ZRN. El fármaco fue bien tolerado, aunque 2 pacientes tuvieron efectos adversos severos (1 en el grupo ZRN por confusión y otro en el grupo placebo por pancreatitis). Los efectos adversos leves comunes fueron la somnolencia, la cefalea y los mareos y el grupo ZRN tuvo además diarrea e infecciones del tracto respiratorio superior. Un paciente tuvo que abandonar el ensayo clínico por sedación intermitente. Dentro de las limitaciones del estudio se puede señalar que se realizó en la población estadounidense, no siendo representativo de la población general y que finalizó a los 45 días de seguimiento, no pudiéndose realizar un seguimiento de los efectos de la ZRN a largo plazo.

“Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression”²⁸

Este ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo (ensayo Skylark) buscó analizar la seguridad y eficacia de ZRN en la DPP severa²⁸. Para ello se seleccionaron a mujeres de entre 18-45 años con una puntuación de HAM-D 17 de ≥ 26 y que hubieran tenido un inicio en la depresión en el tercer trimestre de embarazo o durante las 4 semanas postparto. Las 196 mujeres seleccionadas (ZRN n=98 y placebo n=98) fueron aleatorizadas (1:1) a

recibir 50mg de ZRN cada noche por 14 días con alimentos ricos en grasas por vía oral o placebo de manera ambulatoria. Una gran parte de las pacientes (170) completó el estudio. El tratamiento duró 14 días, con seguimiento hasta el día 45. El 86,7 % completaron el estudio. A los 15 días de tratamiento el grupo de ZRN tuvo una reducción de 15,6 puntos con respecto al valor basal en la escala de HAM-D 17, diferencia con placebo (11,6 puntos) de 4 puntos. En el día 15 el 57% de pacientes tratadas con ZRN tuvo respuesta (vs 38,9% con placebo) y a los 45 días no solo se mantuvo, sino que aumentó (ZRN=78,5% y placebo=67,4%). La respuesta para ZRN se vio al día 9 y para placebo a los 43 días. La remisión en el día 15 se dio en el 26,9% de pacientes del grupo ZRN y en el 16,7% de placebo. Al día 45 creció, siendo un 44% contra un 29,4% de placebo. La ZRN se toleró de manera adecuada, teniendo solo 2 casos de efectos adversos graves que no se relacionaron con el tratamiento. Los efectos adversos más comunes fueron la somnolencia, los mareos, la sedación, cefalea, diarrea, náuseas, aumento de las infecciones urinarias y COVID-19. No se notificaron síndromes de abstinencia, pérdidas de conciencia o aumento de idea suicida. El 16,3% de pacientes del grupo de ZRN tuvo una reducción de dosis por somnolencia, mareos o sedación a comparación del 1% del grupo placebo.

La ZRN fue más eficaz reduciendo los síntomas depresivos que el grupo placebo y mejorando otros parámetros secundarios. Se toleró de manera adecuada, con efectos adversos leves en su mayoría, y en comparación con el placebo tuvo mejorías en las puntuaciones del CGI-I y de la HAM-D 17 con un IC95% de efecto real, reduciendo el uso de otros antidepresivos con un Odds Ratio de 13,74 en comparación con el placebo. El efecto adverso más prevalente, la sedación, es dependiente de la dosis y se puede revertir bajando la misma²⁹. Ambos estudios de fase 3 (Robin y Skylark), son de baja heterogeneidad (indica características del ensayo parecidas) y tienen un efecto significativo en la DPP severa, con un IC95% de -4,25 a -3,87, $p < 0,001$. Sin embargo, hay que destacar la pequeña cantidad de participantes de los estudios y su corto tiempo de duración³⁰.

Tabla 5: Principales ensayos clínicos realizados para evaluar la seguridad y la eficacia de la zuranolona en mujeres con DPP severa.

AUTOR	POBLACIÓN	SUJETOS	DISEÑO	TRATAMIENTO	RESULTADOS
Hoffmann et al. (2020)	Mujeres y hombres de entre 22 y 55 años sanos	SAD= 72 (6:2) MAD= 36 (9:3)	Estudios de fase 1, doble ciego, controlados con placebo	SAD: dosis única de ZRN o placebo entre 0,25mg y 66mg en 9 cohortes. MAD: 15,30 y 35 mg de ZRN o placebo por la mañana durante 7 días en 3 cohortes.	Establecimiento de parámetros farmacocinéticos DMT para SAD = 55mg y para MAD= 30 mg. No efectos adversos graves.
Deligiannidis et al. (2021)	Mujeres de 18 a 45 años de ≥ 26 puntuación en la escala de HAM-D 17 con DPP Severa.	153 (1:1) (ZRN n=77, placebo n=76)	Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	ZRN o placebo 30mg cada noche de manera oral por dos semanas.	↓ DPP en la escala de depresión HAMD-17. ↑ Remisión en grupo ZRN vs. Placebo. 2 efectos adversos graves.
Deligiannidis et al. (2023)	mujeres de entre 18-45 años con una puntuación de HAM-D 17 de ≥ 26 con DPP severa.	196 (1:1) (ZRN n=98, placebo n=98)	Ensayo clínico de fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo	50mg de ZRN o placebo cada noche por 14 días con alimentos ricos en grasas por vía oral.	↓ DPP en la escala de depresión HAMD-17. ↑ Remisión en grupo ZRN vs. Placebo. -2 efectos adversos graves

5.3.3. Estudios post hoc.

El primer estudio post hoc evaluó el efecto de la ZRN sobre la ansiedad y el insomnio en mujeres con DPP severa³¹. Para ello se analizó el ensayo clínico de fase 3 “Robin”, donde se administraba 30mg de ZRN o placebo durante 14 días con 45 días de seguimiento. A los 15 días el 40,5% del grupo ZRN tuvo una remisión simultánea de la ansiedad y de la depresión a comparación de placebo (19,2%) según las mediciones de HAM-D17/HAM-A y a los 45 días de seguimiento esta proporción se mantuvo (52,1% vs 23,2%) a favor del grupo ZRN. La remisión se alcanzó también en la evaluación simultánea de MADRS/HAM-A a los 15 días (43,2% vs 23,3%) y a los 45 días (53,4% vs 26,1%) a favor de ZRN y se mantuvo entre los días 15 y 45 en el 32% grupo ZRN a comparación de placebo, solo el 7 % de pacientes.

Los síntomas de ansiedad se midieron dando una respuesta a la HAM-A para ZRN del 71,6% y placebo de 49,3% y a la HAM-D A/S del 68,9% vs 46,6% a favor de ZRN en el día 15. La respuesta fue sostenida para el 58,7% de mujeres del grupo ZRN y para el 42,3 % de placebo entre los días 15 y 45 según la escala de HAM-A y de 53,3% contra 34,3% a favor del grupo ZRN según la subescala de HAM-D A/S. El insomnio mejoró más en el grupo de ZRN en todos los puntos

temporales medidos en la escala de HAM-D 17 de insomnio, en el ítem de sueño reducido de la MADRS (menos en el día 21) y en el ítem de dificultad para dormir de la EPDS (menos el día 45). La calidad de vida se evaluó por medio de la SF36v2. En el día 45 hubo una mejora significativa para el grupo de ZRN a diferencia de placebo reflejada en el aumento de puntuación en 4 dominios con respecto a la puntuación basal: la función social, la salud mental, la función física, el dolor corporal y el rol físico. Además, la mejora se vio reflejada en general en el resumen de la puntuación del componente mental. La NNT fue de 5 tras las evaluaciones de la HAM-D 17 de remisión y remisión sostenida y la NNH fue de 78. Los efectos de la ZRN se vieron desde el día 3, disminuyendo también los síntomas de la ansiedad e insomnio y mejorando la calidad de vida de los pacientes con DPP, siendo segura y tolerable. La baja NNT y la alta NNH de la ZRN, indicaron que se trata de un tratamiento farmacológico seguro y eficaz. Así mismo, se observó una gran disminución de los síntomas de ansiedad e insomnio en las pacientes que perduró hasta los 45 días de seguimiento. Hay que tener en cuenta que este estudio es exploratorio y, por lo tanto, no ha sido ajustado por multiplicidad, señalando la necesidad de realizar más estudios para corroborar los resultados.

El segundo estudio fue un ensayo post-comercialización que mostró la mejora de la calidad de vida alcanzada con el tratamiento con ZRN en las mujeres con DPP severa³². Para este análisis se seleccionaron 4 ensayos clínicos; 3 sobre el trastorno depresivo mayor (201B, Mountain, Waterfall) y 1 sobre la depresión postparto (ensayo de Robin) y se evaluó la puntuación de SF-36 absoluta y los cambios desde el inicio hasta los días 15 y 42. Los pacientes de los ensayos de TDM recibieron entre 20 mg a 50 mg de ZRN o placebo mientras que en el estudio de la DPP se administró 30 mg o placebo. Se seleccionaron 1003 participantes (ZRN n=504, placebo n=499) con una puntuación media de HAM-D 17 de 27,1. El SF-36 base de los participantes era menor que el de la población general en los 8 dominios evaluados. Después de 15 días los resultados de los cambios con respecto al valor basal en la puntuación de SF-36 para el componente mental resumido: +18,9 ZRN, +15,9 placebo. En 4 dominios se alcanzó o superó la media poblacional general (funcionamiento físico, rol

físico, dolor corporal y salud general), mientras que en los otros 4 dominios no se alcanzó la media, pero se aumentó en gran medida la puntuación de la SF-36 para el grupo de ZRN, llegando casi a valores normales de la población. Se midió también la diferencia de puntuación entre respondedores y no respondedores del tratamiento con zuranolona, y se observó como esta fue mayor para los respondedores en todos los dominios desde el día 15 hasta el día 42. La mejora fue sostenible en el 62,5%-72,7% de los pacientes tratados con ZRN, ya que llegaron a un umbral significativo en al menos 1 dominio a las 2 semanas de tratamiento. Más del 77,9% de estos sujetos mantuvo la mejoría durante los 42 días de seguimiento y además, casi el 80 % de pacientes respondedores a la ZRN alcanzaron el IC 95% de "vitalidad" en la SF-36 poblacional, lo que indica una gran mejoría en el funcionamiento del paciente. Se produjo un aumento significativo en la calidad de vida de las mujeres tratadas con ZRN. Un porcentaje alto de las participantes llegaron a valores de IC95% de la población general en todos los dominios medidos de la SF-36, prolongándose en el tiempo.

5.3.4. Concentraciones de ZRN en la leche y el plasma materno.

Este estudio post-comercialización de fase 1 abierto analizó la transferencia de la zuranolona a la leche y el plasma en mujeres lactantes³³. Los resultados obtenidos indican que es un fármaco con alta unión a proteínas plasmáticas y, por lo tanto, tiene una baja distribución en la leche materna y un menor RID. Por otra parte, el RID asociado a la ZRN fue de entre 0,737%-0,984%, que es menor al 10% máximo recomendado para garantizar la seguridad del lactante. Estos resultados hacen que la ZRN sea compatible con la lactancia en mujeres con DPP. Es importante coger con precaución estos datos pues el tamaño muestral del estudio fue pequeño y no se comparó con un grupo placebo. Además, este estudio no analizó cómo afectaría el fármaco al infante.

5.3.5. ZRN vs. ISRS.

La comparación de ZRN y otros tratamientos farmacológicos se realizó de manera indirecta. El metaanálisis se hizo para evaluar la eficacia de los métodos farmacológicos existentes de la DPP severa y para compararlos indirectamente ajustándolos previamente por MAIC³⁴. Para llevarlo se seleccionaron 7 ensayos

clínicos; 1 basado en el tratamiento con ZRN (SKYLARK) y 6 basados en tratamientos con ISRS o ISRS en combinación con medidas no farmacológicas. Se evaluaron los cambios desde la puntuación basal (CFB) de la HAM-D 17 y de la EPDS desde el día 3 al 45 para los distintos tratamientos. Para ajustar los estudios de manera que las características de los participantes sean parecidas se usó el modelo de MAIC. Al analizar los ensayos se excluyó el brazo placebo del estudio SKYLARK por tener una respuesta demasiado positiva a comparación de los demás ensayos (debido al gran número de visitas en persona al ensayo o por la gran expectativa de éxito de los pacientes) y el brazo de tratamiento se juntó con el placebo de otro estudio comparador. Las comparaciones después del ajuste se realizaron por medio de dos métodos; butcher ITCs y Network meta-Analysis (NMA). Al analizar el tamaño de muestra efectiva para la puntuación de HAMD-17 se observó que había disminuido a 8,3%, esto es indicio de una gran diferencia entre participantes. La falta de solapamiento entre estudios dio como resultado la incapacidad de realizar una comparación indirecta fiable para los valores de la HAM-D 17 en este estudio. Por otra parte, se compararon los cambios en la puntuación de EPDS entre los diferentes tratamientos por medio de Butcher ITCs y NMA. Se usó la interpolación de datos para los puntos temporales en los que los tratamientos no eran similares, prediciendo de esta manera la CFB en estos casos. Los resultados de la diferencia de CFB de la EPDS entre tratamientos estuvieron a favor del tratamiento con zuranolona como se muestra en la Tabla 4 en todos los puntos temporales.

Tabla 6: comparación ajustada por MAIC de las diferencias de CFB (cambio desde el valor inicial) entre el tratamiento con ZRN y el tratamiento con ISRS de la DPP severa sobre la puntuación de EPDS (valores a favor del grupo de ZRN)³⁴.

Tiempo	Método Butcher	Método NMA
Día 15	-4,22	-4,52
Día 30	-4,93	-5,00
Día 45	-7,43	-7,16
Última observación	-4,15	-4,1

La ZRN como tratamiento para la DPP severa es más rápida, efectiva y tiene un efecto más sostenido en el tiempo que los ISRS. En este estudio, la última observación realizada para ZRN fue del día 45 y de los ISRS fue en las semanas 12 y 18, y, aun así, la ZRN mostró una mayor eficacia en la disminución de los síntomas depresivos a comparación de los ISRS. La alta heterogeneidad entre los ensayos y la sustitución del brazo placebo del estudio de ZRN se encuentran entre las limitaciones de este metaanálisis. También es importante recalcar la diferencia temporal en las medidas de cada ensayo clínico y la ausencia de comparaciones de la escala de HAM-D 17 por falta de solapamiento. Todo esto, puede crear sesgos, disminuyendo la fiabilidad de los resultados, por lo que es necesario interpretar con precaución estos datos y realizar estudios de comparaciones directas de los tratamientos farmacológicos para la DPP grave.

6. CONCLUSIONES

1. Los diferentes ensayos clínicos sobre los moduladores alostéricos positivos de los receptores GABA-A en la DPP severa, ZRN y BRX, demuestran que son una potente opción farmacoterapéutica para el manejo de esta patología por su eficaz y rápido efecto sobre los síntomas depresivos, su perfil de seguridad favorable y su baja transferencia a la leche materna.
2. La ZRN ofrece un mejor perfil que la BRX en el tratamiento de la DPP severa debido a su vía de administración.
3. Los estudios post hoc respaldan la eficacia, la rapidez y la seguridad del uso de BRX y ZRN, además, demuestran como podrían mejorar significativamente la calidad de vida y otros síntomas como la ansiedad o el insomnio.
4. Las comparaciones indirectas de la BRX y la ZRN contra los ISRS para tratar la DPP grave muestran que estas consiguen reducir los síntomas de la enfermedad en menor tiempo y mayor magnitud que los ISRS. Además, la levedad de los efectos adversos de los moduladores alostéricos de los receptores GABA-A frente a los de los ISRS, hace que tanto la ZRN como la BRX se toleren mejor en las pacientes.

5. Las limitaciones metodológicas de los diferentes ensayos clínicos como el pequeño número muestral o el corto periodo de tiempo de seguimiento hacen que sea esencial realizar más estudios post-comercialización con un mayor número de participantes y con un seguimiento más prolongado en el tiempo, que corroboren los resultados ya obtenidos.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Dominiak M, Antosik-Wojcinska AZ, Baron M, Mierzejewski P, Swiecicki L. Recommendations for the prevention and treatment of postpartum depression. *Ginekol Pol.* 2021;92(2):153–64.
2. Liu Y, Zhang L, Guo N, Jiang H. Postpartum depression and postpartum post-traumatic stress disorder: prevalence and associated factors. *BMC Psychiatry.* 2021 Dec 1;21(1).
3. Gopalan P, Spada ML, Shenai N, Brockman I, Keil M, Livingston S, et al. Postpartum Depression—Identifying Risk and Access to Intervention. Vol. 24, *Current Psychiatry Reports.* Springer; 2022. p. 889–96.
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* 5th ed. Arlington (VA): American Psychiatric Publishing; 2013.
5. Deligiannidis KM, Vaughn R. Staying Up to Date With Evolving Postpartum Depression Pathophysiology and Treatment Research. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2023;84(4):82–3.
6. Rupanagunta GP, Nandave M, Rawat D, Upadhyay J, Rashid S, Ansari MN. Postpartum depression: aetiology, pathogenesis and the role of nutrients and dietary supplements in prevention and management. Vol. 31, *Saudi Pharmaceutical Journal.* Elsevier B.V.; 2023. p. 1274–93.
7. Zhao X hu, Zhang Z hua. Risk factors for postpartum depression: An evidence-based systematic review of systematic reviews and meta-analyses. Vol. 53, *Asian Journal of Psychiatry.* Elsevier B.V.; 2020.

8. Achtyes E, Keaton SA, Smart LA, Burmeister AR, Heilman PL, Krzyzanowski S, et al. Inflammation and kynurenine pathway dysregulation in post-partum women with severe and suicidal depression. *Brain Behav Immun*. 2020 Jan 1;83:239–47.
9. Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. Vol. 52, *Frontiers in Neuroendocrinology*. Academic Press Inc.; 2019. p. 165–80.
10. Stewart DE, Vigod SN. Annual Review of Medicine Postpartum Depression: Pathophysiology, Treatment, and Emerging Therapeutics. *Annu Rev Med* 2019 [Internet]. 2025;70:31. Available from: <https://doi.org/10.1146/annurev-med-041217->
11. Sharma R, Bansal P, Saini L, Sharma N, Dhingra R. Zuranolone, a neuroactive drug, used in the treatment of postpartum depression by modulation of GABAA receptors. Vol. 238, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Elsevier Inc.; 2024.
12. Feng YF, Zhou YY, Duan KM. The Role of Extrasynaptic GABA Receptors in Postpartum Depression. Vol. 61, *Molecular Neurobiology*. Springer; 2024. p. 385–96.
13. Reddy DS. Neuroendocrine insights into neurosteroid therapy for postpartum depression. Vol. 29, *Trends in Molecular Medicine*. Elsevier Ltd; 2023. p. 979–82.
14. Cornett EM, Rando L, Labbé AM, Perkins W, Kaye A, Kaye AD, et al. Brexanolone to Treat Postpartum Depression in Adult Women. Vol. 51, *PSYCHOPHARMACOLOGY BULLETIN*.
15. Edinoff AN, Odisho AS, Lewis K, Kaskas A, Hunt G, Cornett EM, et al. Brexanolone, a GABAA Modulator, in the Treatment of Postpartum Depression in Adults: A Comprehensive Review. Vol. 12, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media S.A.; 2021.
16. Kanes SJ, Colquhoun H, Doherty J, Raines S, Hoffmann E, Rubinow DR, et al. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol*. 2017 Mar 1;32(2).
17. Kanes 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 Jul 29;390(10093):480–9.
18. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenber 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 Sep 22;392(10152):1058–70.
19. Zheng W, Cai D Bin, Sim K, Ungvari GS, Peng XJ, Ning YP, et al. Brexanolone for postpartum depression: A meta-analysis of randomized controlled studies. Vol. 279, *Psychiatry Research*. Elsevier Ireland Ltd; 2019. p. 83–9.
 20. Gerbasi ME, Meltzer-Brody S, Acaster S, Fridman M, Bonthapally V, Hodgkins P, et al. Brexanolone in postpartum depression: Post Hoc analyses to help inform clinical decision-making. *J Womens Health*. 2021 Mar 1;30(3):385–92.
 21. Gerbasi ME, Kosinski M, Meltzer-Brody S, Acaster S, Fridman M, Huang MY, et al. Achieving clinical response in postpartum depression leads to improvement in health-related quality of life. *Curr Med Res Opin*. 2021;37(7):1221–31.
 22. Epperson CN, Rubinow DR, Meltzer-Brody S, Deligiannidis KM, Riesenbergr R, Krystal AD, et al. Effect of brexanolone on depressive symptoms, anxiety, and insomnia in women with postpartum depression: Pooled analyses from 3 double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trials in the HUMMINGBIRD clinical program. *J Affect Disord*. 2023 Jan 1;320:353–9.
 23. Wald J, Henningsson A, Hanze E, Hoffmann E, Li H, Colquhoun H, et al. Allopregnanolone Concentrations in Breast Milk and Plasma from Healthy Volunteers Receiving Brexanolone Injection, With Population Pharmacokinetic Modeling of Potential Relative Infant Dose. *Clin Pharmacokinet*. 2022 Sep 1;61(9):1307–19.
 24. Cooper MC, Kilvert HS, Hodgkins P, Roskell NS, Eldar-Lissai A. 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*. 2019 Oct 1;33(10):1039–52.
 25. Sharma R, Bansal P, Saini L, Sharma N, Dhingra R. Zuranolone, a neuroactive drug, used in the treatment of postpartum depression by modulation of GABAA receptors. Vol. 238, *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. Elsevier Inc.; 2024.
 26. Hoffmann E, Nomikos GG, Kaul I, Raines S, Wald J, Bullock A, et al. SAGE-217, A Novel GABAA Receptor Positive Allosteric Modulator: Clinical Pharmacology and Tolerability in

- Randomized Phase I Dose-Finding Studies. *Clin Pharmacokinet.* 2020 Jan 1;59(1):111–20.
27. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, Doherty J, Jonas J, Li S, et al. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. In: *JAMA Psychiatry.* American Medical Association; 2021. p. 951–9.
 28. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B, Peeper EQ, Freeman M, Lasser R, et al. Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression. *Am J Psychiatry.* 2023 Sep 1;180(9):668–75.
 29. Oliveira JA, Eskandar K, Freitas MAA, Philip CE. Zuranolone for postpartum depression: a systematic review and meta-analysis of two randomized studies. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2024;46.
 30. Winslow M, White E, Rose SJ, Salzer E, Nemec EC. The efficacy of zuranolone versus placebo in postpartum depression and major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis. Vol. 46, *International Journal of Clinical Pharmacy.* Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 590–601.
 31. Deligiannidis KM, Citrome L, Huang MY, Acaster S, Fridman M, Bonthapally V, et al. Effect of Zuranolone on Concurrent Anxiety and Insomnia Symptoms in Women With Postpartum Depression. *Journal of Clinical Psychiatry.* 2023;84(1).
 32. Clayton AH, Suthoff E, Jain R, Kosinski M, Fridman M, Deligiannidis KM, et al. The magnitude and sustainability of treatment benefit of zuranolone on function and well-being as assessed by the SF-36 in adult patients with MDD and PPD: An integrated analysis of 4 randomized clinical trials. *J Affect Disord.* 2024 Apr 15;351:904–14.
 33. Deligiannidis KM, Bullock A, Nandy I, Dunbar J, Lasser R, Witte M, et al. Zuranolone Concentrations in the Breast Milk of Healthy, Lactating Individuals: Results from a Phase 1 Open-Label Study. *J Clin Psychopharmacol.* 2024 Jul 1;44(4):337–44.
 34. Meltzer-Brody S, Gerbasi ME, Mak C, Toubouti Y, Smith S, Roskell N, et al. Indirect comparisons of relative efficacy estimates of zuranolone and selective serotonin reuptake inhibitors for postpartum depression. *J Med Econ.* 2024;27(1):582–95.