



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**EFFECTIVIDAD DE LA ZURANOLONA CON RELACIÓN
AL PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA
DEPRESIÓN POSTPARTO. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICA**

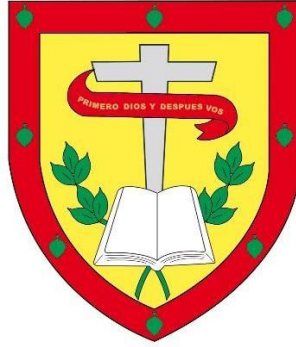
AUTOR: LINA MONSERRAT CASTRO CAMPOVERDE

DIRECTOR: DR. GERMAN EMILIO FLORES BARRERA

AZOGUES - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA
Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

CARRERA DE MEDICINA

**EFFECTIVIDAD DE LA ZURANOLONA CON RELACIÓN
AL PLACEBO EN EL TRATAMIENTO DE LA
DEPRESIÓN POSTPARTO. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

**TRABAJO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICA**

AUTOR: LINA MONSERRAT CASTRO CAMPOVERDE
DIRECTOR: DR. GERMAN EMILIO FLORES BARRERA

AZOGUES -ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

Declaratoria de Autoría y Responsabilidad

Lina Monserrat Castro Campoverde portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400789820**. Declaro ser el autor de la obra: "**Efectividad de la zuranolona con relación al placebo en el tratamiento de la depresión postparto. Revisión sistemática**", sobre la cual me hago responsable sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaro que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximo a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaro finalmente que mi obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también me responsabilizo y eximo a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Azogues, 20 de mayo de 2026



F:

Lina Monserrat Castro Campoverde

C.I. 1400789820

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS

Dr. Germán Emilio Flores Barrera

DOCENTE DE LA CARRERA DE MEDICINA

De mi consideración:

Certifico que el presente trabajo de titulación denominado: "**Efectividad de la zuranolona con relación al placebo en el tratamiento de la depresión postparto. Revisión sistemática**", realizado por: **Lina Monserrat Castro Campoverde**, con documentos de identidad: **1400789820**, previo a la obtención del título de **Médica** ha sido asesorado, orientado, revisado y supervisado durante su ejecución, bajo mi tutoría en todo el proceso, por lo que certifico que el presente documento, fue desarrollado siguiendo los parámetros del método científico, se sujeta a las normas éticas de investigación que exige la Universidad Católica de Cuenca, por lo que está expedito para su presentación y sustentación ante el respectivo tribunal.

Azogues, 20 de mayo de 2026



GERMÁN EMILIO
FLORES BARRERA

Dr. GERMÁN EMILIO FLORES BARRERA

0301219853

DIRECTOR

AGRADECIMIENTO

A dios, por concederme la sabiduría y fortaleza necesaria durante mi etapa universitaria. Además, transmito mi más profundo agradecimiento a las personas quienes de distintas formas me han brindado su amor y cariño en los momentos que más los he necesitado.

A mis padres, cuyo apoyo, paciencia, motivación y amor ha sido incondicional. Sus enseñanzas y valores me han acompañado en cada paso de mi vida.

A mis hermanas, Verónica, Micaela y Jessica por ayudarme, enseñarme, guiarme y cuidarme.

A mis amigos de infancia, Jack, Rossemary y Marjorie quienes han estado a mi lado siempre con sus palabras de aliento y apoyo.

A mis amigas de universidad Andrea, Cristina y Melissa por ser mis compañeras a lo largo de esta etapa, compartiendo experiencias y aprendizajes junto a mí.

Finalmente, A mis docentes y tutores, quienes compartieron su conocimiento y me inspiraron a alcanzar la excelencia. En especial al Dr. Juan Carlos Pensánte, Dr. Cristóbal Espinoza, Dr. Germán Flores por su orientación, consejos y paciencia a lo largo de este proyecto.

DEDICATORIA

A mi padre Edgar quien me ha brindado su apoyo, fuerza y ha sido mi mayor inspiración en cada etapa y logro de vida. Por enseñarme el valor del esfuerzo, responsabilidad y dedicación por las cosas que deseas, gracias por siempre estar para mí y por las palabras de aliento y amor.

A mi madre Leonor, quien ha sido el ejemplo resiliencia en mi vida e inspiración, por su apoyo y amor incondicional en situaciones desafiantes, por recordarme que los momentos difíciles son temporales.

Efectividad de la zuranolona con relación al placebo en el tratamiento de la depresión postparto.

Revisión sistemática

Lina Monserrat Castro Campoverde, German Emilio Flores Barrera

Universidad Católica de Cuenca, lina.castro.20@est.ucacue.edu.ec

RESUMEN

Antecedentes: la depresión postparto, esta categorizada por la Asociación Americana de Psiquiatría (DSM-5) como “trastorno depresivo durante el período perinatal” y tiene una incidencia global del 17,2%, que representa entre 600 a 800 mil casos anuales y está asociada con significativos riesgos de suicidio y filicidio. Aproximadamente el 20% de las muertes postparto es por suicidio, además, se observó que las madres estuvieron involucradas en el 71.7% de los casos de infanticidio en 12 países y fueron responsables del 100% de los casos de neonaticidio en 13 países. **Objetivo:** Determinar la efectividad de la zuranolona en el tratamiento de la depresión postparto, aprobado por la FDA. **Metodología:** Revisión sistemática de tipo retrospectiva, descriptiva y cualitativa de estudios emitidos en inglés y español. **Resultados:** En seis ensayos clínicos con 863 participantes, zuranolona mostró una mejoría significativa en síntomas depresivos y ansiosos desde el día 3 ($p=0,03$) hasta el día 45 ($p=0,003$). Con 30 mg, la remisión en la Escala de Hamilton para la Depresión fue OR 2,63 (IC 95%: 1,34-5,16; $p\leq 0,003$), mientras que, con 50 mg, alcanzó OR 1,78 (IC 95%: 0,88-3,62; $p\leq 0,007$), sugiriendo una mayor eficacia con dosis más altas. Un estudio de fase 1 con 14 participantes confirmó que zuranolona tiene baja transferencia a la leche materna con una Dosis Relativa Infantil (RID) de 0,357%, lo que la hace compatible con la lactancia. Los hallazgos respaldan su rápida y sostenida efectividad, aunque dosis mayores pueden aumentar efectos adversos como sedación y mareos.

Palabras clave: depresión postparto, zuranolona, placebo

Effectiveness of Zuranolone in Relation to Placebo in the Treatment of Postpartum Depression:

A Systematic Review

SUMMARY

Background: Postpartum depression is categorized by the American Psychiatric Association (DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) as a "depressive disorder with peripartum onset" and has a global incidence of 17.2%, which represents between 600,000 to 800,000 cases annually and is associated with significant risks of suicide and filicide. Approximately 20% of postpartum deaths are due to suicide; furthermore, it was observed that mothers were involved in 71.7% of infanticide cases in 12 countries and were responsible for 100% of neonaticide cases in 13 countries. Objective: To determine the effectiveness of zuranolone in the treatment of postpartum depression, approved by the FDA (Food and Drug Administration). Methodology: Systematic review of a retrospective, descriptive, and qualitative type of studies published in English and Spanish. Results: In six clinical trials with 863 participants, zuranolone showed a significant improvement in depressive and anxiety symptoms from day 3 ($p=0.03$) to day 45 ($p=0.003$). With 30 mg, remission on the Hamilton Rating Scale for Depression was OR 2.63 (95% CI: 1.34-5.16; $p\leq 0.003$), while, with 50 mg, it reached OR 1.78 (95% CI: 0.88-3.62; $p\leq 0.007$), suggesting greater efficacy with higher doses. A phase 1 study with 14 participants confirmed that zuranolone has low transfer into breast milk with a Relative Infant Dose (RID) of 0.357%, making it compatible with breastfeeding. The findings support its rapid and sustained effectiveness, although higher doses may increase adverse effects such as sedation and dizziness.

Keywords: postpartum depression, zuranolone, placebo

ÍNDICE

AGRADECIMIENTO.....	III
DEDICATORIA.....	IV
RESUMEN.....	V
SUMMARY.....	VI
ÍNDICE.....	VII
INTRODUCCIÓN.....	1
Prevalencia.....	1
Criterios de diagnóstico.....	2
Manifestaciones clínicas.....	2
Fisiopatología.....	3
Factores de riesgo.....	4
Manejo de la DDP.....	4
Tratamiento no farmacológico.....	4
OBJETIVOS.....	7
METODOLOGÍA.....	7
Diseño del estudio.....	7
Criterios de elegibilidad.....	7
Fuentes de información.....	8
Selección de estudio.....	8
Evaluación del sesgo en la publicación.....	9
RESULTADOS.....	13
Tabla 2. Características de los estudios incluidos.....	15
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIONES.....	25
BIBLIOGRAFÍA.....	26
ANEXOS.....	29

INTRODUCCIÓN

La depresión postparto, según la definición de la Asociación Americana de Psiquiatría, se refiere a un episodio depresivo mayor, caracterizado por síntomas clínicos que pueden manifestarse durante el embarazo o en cualquier momento desde las 4 semanas hasta los 12 meses después del parto. Implica cambios hormonales, fisiológicos y emocionales, incluyendo una marcada disminución de hormonas que influyen en el bienestar emocional como el estrógeno y la progesterona. Es una condición común, pero poco diagnosticada afectando su habilidad para cuidar tanto de sí misma como de su hijo. Es reconocida en el DSM-5 como "trastorno depresivo durante el período perinatal" y está asociada con significativos riesgos de suicidio y filicidio, contribuyendo así al aumento de la mortalidad materna durante este período crítico (1,2).

Prevalencia

Entre las principales causas de mortalidad materna se encuentra el suicidio. Representa alrededor del 20% de las muertes posparto. En un estudio internacional en 33 países, se distinguió entre filicidio materno y paterno, encontrando que las madres fueron responsables del 54.7% de los casos de filicidio. Además, se observó que las madres estuvieron involucradas en el 71.7% de los casos de infanticidio en 12 países y fueron responsables del 100% de los casos de neonaticidio en 13 países. Las mujeres que han experimentado un episodio depresivo postparto con características psicóticas tienen un riesgo de 30 a 50% de recurrencia en los siguientes embarazos. Además, los hijos de pacientes con DPP, pueden presentar mayor riesgo de secuelas conductuales, psicológicas y cognitivas negativas. A pesar de su alta prevalencia, los trastornos de salud perinatal suelen estar infradiagnosticados o no recibir un tratamiento adecuado. (3–5).

La prevalencia mundial de sintomatología depresiva postparto se estima en un 17,2%, lo cual representa entre 600 a 800 mil casos anuales, siendo más frecuente en madres adolescentes en 26% de casos y en mujeres con condiciones socioeconómicas bajas en un 38,2%. Se estima que 13,2% de las mujeres que dieron a luz sin complicaciones en Estados Unidos informaron síntomas depresivos después del parto, sin embargo, de una muestra de mujeres estadounidenses que alertaron síntomas de depresión después del parto, solo 14% fueron diagnosticadas. La prevalencia de DPP en España se estima en 25,8%, Latinoamérica y Chile presenta una prevalencia e incidencia de 43% y 32,5% respectivamente. En el Ecuador no existen estudios ni estadísticas recientes que contextualicen la situación actual de esta patología, en el Hospital José Carrasco Arteaga de la ciudad de Cuenca correspondiente al año 2014 se mostraron cifras de un 34,3% en mujeres que presentaron DDP, sin embargo, estos datos no reflejan la realidad global del país (3,4,6–9).

Criterios de diagnóstico

El diagnóstico clínico de DPP se fundamenta en los criterios del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-V) para un episodio depresivo mayor, síntomas de depresión y o trastorno del estado del ánimo con inicio de los síntomas en el tercer trimestre o dentro de las 4 semanas posteriores al parto, aunque algunos autores extienden este periodo a un año después del alumbramiento. No existe un diagnóstico separado para la DPP, de acuerdo con el DSM-V este se realiza con los criterios de episodio depresivo mayor y de inicio periparto (12,22,23).

- Si presenta uno o más de los principales síntomas por dos semanas como: Estado afectivo deprimido, anhedonia y disminución del interés en actividades habituales.
- Si presenta cinco o más de otros síntomas por un intervalo de tiempo de al menos dos semanas: pérdida de peso significativo, fatiga, sentimiento de culpa e inutilidad, desconcentración, pensamientos de muerte o suicidio,

Los resultados de la medicación se evalúan usando la Escala de Valoración de Hamilton para la Depresión (HAM-D) (Anexo 2), esta es una escala validada y un criterio de valoración aceptado para evaluar la recuperación de la enfermedad. Esta escala evalúa el estado de ánimo, sentimientos de culpabilidad, ideas suicidas, insomnio, agitación, ansiedad, pérdida de peso y somatización dando una puntuación total:

- 20 a 25 puntos HAM-D= DPP moderada
- ≥ 26 puntos HAM-D= DPP grave (12).

La Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (EPDS) es un recurso empleado para identificar y evaluar la DPP, se puede utilizar durante el embarazo o el postparto. Puntajes más altos indican una probabilidad más alta de DPP, lo cual indica una evaluación adicional y tratamiento. Se puede visualizar la escala en el Anexo 2. (12).

El reconocimiento de la depresión perinatal como una entidad distinta es importante por dos razones. En primer lugar, subraya el hecho de que el embarazo no protege a las personas de la depresión. En segundo lugar, sirve para reconocer cómo el embarazo y el parto pueden ser factores desencadenantes de alteraciones psiquiátricas (5).

Manifestaciones clínicas

Los trastornos depresivos postparto pueden manifestarse a través de tres síndromes clínicos: (12).

- Tristeza postparto: Desarrollo de un estado de ánimo bajo y síntomas depresivos leves durante 2 a 5 días después del parto, autolimitados, remitiendo en menos de 2 semanas
- La depresión posparto: Suele ser persistente y causar disfunción moderada o grave. Síntomas como tristeza, fatiga, cambios de ánimo, apetito y el hábito del sueño,

anhedonia y síntomas, también se incluyen deterioro cognitivo, sentimientos de inutilidad o culpa e ideas suicidas. Suelen persistir durante al menos dos semanas

- La psicosis postparto: Emergencia psiquiátrica es el trastorno más grave, de aparición suele ser repentina dentro de las 2 primeras semanas después del alumbramiento, con alto riesgo de suicidio e infanticidio.

Fisiopatología

El parto es un proceso que ocasiona cambios hormonales, fisiológicos y emocionales, con una marcada disminución de las hormonas reguladoras del ánimo, este proceso con la salida del producto y placenta sufre una caída súbita de estas hormonas como el estrógeno y la progesterona, lo que posiblemente pueda ser el desencadenante de la depresión. Además, los cambios en los niveles de serotonina y su actividad posterior al parto pueden contribuir al desarrollo de esta patología al igual que la disminución de las concentraciones de las hormonas esteroides, la señalización de los receptores, la predisposición genética y factores premórbidos. La reducción postparto de la progesterona y los neuroesteroides es la etiología actualmente aceptada como causante de la depresión postparto (12,15).

La reducción del estrógeno circulante posterior al nacimiento del bebé desempeña un papel patogénico en el desarrollo de DPP. El estrógeno tiene un papel neuro protector al mejorar la función de la serotonina y disminuir las respuestas inflamatorias. Por ende, la privación de estrógenos derivada del alumbramiento potencia los cambios neurodegenerativos ocasionados por el estrés oxidativo lo cual conlleva a la pérdida de la conectividad sináptica y al deterioro cognitivo. Además, la interacción entre el estrógeno y la hormona liberadora de corticotropina (HLC) puede tener un papel en la aparición de síntomas depresivos. La principal fuente de estrógenos y HLC durante el embarazo es la placenta, al terminar la gestación, como está ya no se encuentra presente, se piensa que la producción hipotalámica de HLC esta suprimida como resultado de la exposición previa a altos niveles de cortisol y el déficit de estrógeno (19).

La gestación se relaciona con respuestas inmunes únicas para prevenir el ataque del feto por parte del sistema inmune de la madre. Esto se interpreta como un incremento de las citoquinas antiinflamatorias y una reducción de las citoquinas proinflamatorias durante la gestación con la finalidad de favorecer la inmunosupresión. Posterior al parto, este proceso antiinflamatorio cambia a proinflamatorio ocasionado en respuesta al trauma físico y el estrés provocados por el parto. El incremento de citocinas proinflamatorias dura al menos durante las primeras 72 horas posteriores al alumbramiento, estas citoquinas inducen la activación de indoleamina -2,3 dioxigenasa (ISO) la cual es encargada de metabolizar el triptófano, el precursor de la serotonina, en quinurenina la cual en presencia de neuro inflamación es convertida en ácido quinolónico neurotóxico por las células de la microglía. Los síntomas de depresión y ansiedad en el puerperio

temprano estaban directamente relacionados con el aumento de la degradación del triptófano inducida por la inflamación a lo largo de la vía de la quinurenina. Esto sumado a la baja reactividad del eje hipotalámico antes mencionada puede desencadenar depresión postparto (19).

Neuroesteroides: Los neuroesteroides desempeñan un rol fundamental en la modulación de la actividad cerebral a través de la regulación de la excitabilidad neuronal y la guía de las funciones de red, actúan sobre todo en la regulación alostérica del GABA, neurotransmisor vital para los procesos de inhibición neuronal. El cerebro, el órgano más complejo de nuestro cuerpo, funciona a través de un delicado equilibrio de neurotransmisores y sus receptores. Los niveles de progesterona alcanzan su nivel más alto durante el tercer trimestre, lo que conlleva un incremento de alopregnanolona (AP) cerebral, esta elevación es seguida por una disminución de las corrientes de inhibición tónica de los receptores GABA-A extracelulares, después del parto, las cantidades de neuroesteroides vuelven rápidamente a los niveles anteriores al embarazo, pero los receptores GABA-A tardan en restablecerse, entonces, el desequilibrio resultante entre los neuroesteroides y los receptores GABA-A suele ser el desencadenante de la DPP (12,15)

Factores de riesgo

Diversos factores de riesgo pueden incrementar la susceptibilidad de desarrollar depresión postparto, entre ellos se incluyen el estrés psicosocial, la carga de la atención neonatal, la privación crónica del sueño, los conflictos de autopercepción y la presión social que pueden incrementar la probabilidad de padecer DPP. Además, Antecedentes de disfunciones en el estado de ánimo y ansiedad representan uno de los predictores más fuertes. En el mismo sentido, factores socioeconómicos como el desempleo y baja escolaridad debido al aislamiento e inestabilidad financiera. El ingreso del recién nacido a UCI se puede considerar como predilecto puesto que ocasiona aumento en los niveles de estrés y ansiedad a la madre. La vía de parto también influye ya que en casos de urgencia el riesgo de depresión postparto puede aumentar hasta un 58% dada su relación con la elevación de interleucina-6, asociada con la depresión. (15,20).

Manejo de la DPP

Tratamiento no farmacológico

En el caso de la DPP leve a moderada sin ideación suicida, la psicoterapia, la terapia cognitivo-conductual se considera la opción terapéutica de primera elección, trata la patología mental mediante un enfoque fisiológico y modelo psicosocial. El tiempo óptimo de intervención suele ser entre 4 a 12 semanas. Las psicoterapias comúnmente utilizadas son: terapia cognitiva, terapia conductual y asesoramiento de apoyo (11,12). Se pueden incluir ciertas terapias electroconvulsivas y psicoterapia prolongada (8-20 sesiones). Sin embargo, este tipo de opciones terapéuticas tienen demora en su efecto, aumentando el riesgo materno-infantil (7,10-12).

Tratamiento farmacológico

En el caso de DPP con sintomatología grave se recomienda el uso de psicoterapia más medicamentos. La guía clínica de 2023 del Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (ACOG), recomienda el uso de inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN) y los neuroesteroides brexanolona y zuranolona para el tratamiento de DPP (6,12).

IRS y IRN: La FDA no aprueba el uso de IRSN para el manejo de esta patología, sin embargo, suelen ser utilizados comúnmente según la gravedad del cuadro. Los antidepresivos tradicionales tardan aproximadamente 4 a 8 semanas para generar un efecto terapéutico y, en muchos de los casos, su uso debe mantenerse a largo plazo para evidenciar una respuesta, en el caso de la DPP, este beneficio terapéutico tardío puede poner a la madre y su hijo en alto riesgo (6).

Brexanolona: Comercialmente llamada zulresso. Es un modulador alostérico positivo del ácido γ -aminobutírico tipo A y un esteroide neuroactivo, se suele administrar por vía intravenosa durante una hora con la paciente hospitalizada. Actúa restaurando rápidamente los niveles de cerebrales de alopregnanolona, mejorando rápidamente el estado de ánimo, la ansiedad y el insomnio (6,15). Sus efectos adversos más comunes son la somnolencia, cefalea, sequedad de boca y sedación (12,20).

Zuranolona: Comercialmente llamada zurzuva. Es un esteroide neuroactivo sintético que actúa como modulador alostérico positivo del ácido γ -aminobutírico tipo A sináptico y extra sináptico (GABA). Este fármaco es el primer tratamiento oral autorizado por la FDA para el tratamiento de DPP, es seguro, bien tolerado y con pocos efectos adversos, entre los más comunes: somnolencia y sedación. Posee una mejor absorción oral y una vida media más larga y estable en el sistema en comparación con la brexanolona (10,15).

Su mecanismo de acción es atribuible a su modulación alostérica positiva de los GABA receptores. Como esteroide neuroactivo, la zuranolona tiene la capacidad de unirse al GABA sináptico y al extra sináptico y, en consecuencia, incrementar el poder de los efectos inhibitorios. La dosis recomendada de zuranolona es de 50 mg y debe tomarse todas las noches durante 14 días con una comida rica en grasas, aproximadamente 400 a 1000 calorías con 25 a 50% de grasa. La zuranolona se puede tomar sola o con otro antidepresivo (24,25).

Las interacciones farmacológicas más comunes con la zuranolona se producen con otros fármacos depresores del SNC, como el alcohol, los inhibidores potentes del CYP3A4 y los inductores del CYP3A4. La zuranolona se somete a un metabolismo extenso por CYP3A4. Se recomienda reducir la dosis si se usa zuranolona con otros agentes depresores del SNC o inhibidores potentes del CYP3A4. El riesgo de efectos depresores del SNC, como somnolencia, confusión y deterioro

del rendimiento psicomotor, aumenta si se usa zuranolona en combinación con estos medicamentos (24).

La zuranolona tiene una vida media terminal que oscila entre 19,7 y 24,6 horas en la población adulta, lo que hace que el fármaco sea ideal para la dosificación una vez al día. La dosis de zuranolona debe reducirse a 30 mg una vez por noche en pacientes con disfunción hepática o renal grave. Los eventos adversos más frecuentes son: mareos, somnolencia y sedación. Se recomienda reducir la dosis si se produce una sedación excesiva con zuranolona. Debido a su riesgo de dependencia y abuso, la zuranolona ha sido clasificada como una sustancia controlada de la lista IV por la Administración para el Control de Drogas. En el caso de efectos depresores, se debe reducir la dosis a 40 mg por vía oral una vez al día durante 14 días y posterior a esto realizar la retirada del medicamento (24–26).

La introducción de esteroides neuroactivos ácido gamma-aminobutírico podría favorecer una respuesta y remisión más rápida y mejorando los resultados para las pacientes. La zuranolona es un modulador alostérico positivo selectivo del receptor de ácido gamma-aminobutírico (GABA) que ha demostrado eficacia en el manejo de otros trastornos afectivos como la depresión mayor. (15–17).

Este estudio tiene como justificación llenar este vacío en la literatura científica al investigar sistemáticamente la efectividad de la zuranolona teniendo como planteamiento, reducir en menos días los síntomas en mujeres que experimentan depresión postparto. Los resultados de este estudio podrían tener importantes implicaciones para el tratamiento de la depresión postparto al aportar datos respaldados de estudios clínicos sobre la efectividad y seguridad de la zuranolona en esta población. La investigación: efectividad de la zuranolona en el tratamiento de la depresión postparto: revisión sistemática está alineado con las áreas de investigación de la Universidad Católica de Cuenca, específicamente con la línea 12: “Salud y Bienestar por Ciclos de Vida”, sublínea 7: salud mental y neurociencia, conforme a los objetivos de estas para generar conocimiento asociado a la patogenia, factores de riesgo y manejo farmacológico de la depresión postparto.

OBJETIVOS

Objetivo general

Determinar la efectividad de la zuranolona en relación con el placebo en la reducción de los síntomas depresivos en mujeres con depresión postparto.

Objetivos específicos

- Analizar las características, calidad y metodología de los estudios incluidos.
- Comparar la efectividad de la zuranolona vs placebo tomando en consideración el tipo de ensayo, fase y características relevantes de los ensayos incluidos.
- Describir el uso de la zuranolona en el tratamiento de la depresión postparto, incluyendo consideraciones sobre la dosis, la duración del tratamiento y la monitorización de los efectos adversos.

METODOLOGÍA

Diseño del estudio

Esta investigación es una revisión sistemática de tipo retrospectiva, descriptiva y cualitativa cuyo objetivo es demostrar la efectividad de la zuranolona vs placebo en el tratamiento de la depresión postparto. Esta revisión sistemática se estructuró de acuerdo a las directrices en las guías PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis). Se utilizaron fórmulas de búsqueda con AND y OR.

Proceso de selección de estudios

Criterios de elegibilidad

Los estudios se incluirán de acuerdo con la declaración PICO:

- P = Mujeres con depresión postparto.
- I = Zuranolona para el tratamiento de la depresión postparto.
- C = Ensayos clínicos aleatorizados, revisiones sistemáticas, estudios de casos y controles que comparen la efectividad de la zuranolona vs placebo.
- O= Reducción y remisión de los síntomas de depresión postparto.

Criterios de inclusión:

- Publicaciones científicas publicadas dentro del periodo 2019 a 2024 sobre la efectividad de la zuranolona. en el tratamiento de la depresión postparto.

- Publicaciones científicas disponibles en inglés y español.
- Artículos científicos obtenidas de bases de datos científicas como PubMed, Scopus, Web of Science, etc.

Criterios de exclusión:

- Publicaciones publicadas antes del 2019.
- Publicaciones que abarquen la efectividad de otros tratamientos.
- Publicaciones que abarquen otros tipos de trastornos psiquiátricos.
- Publicaciones en idioma distinto al español o al inglés.

Proceso de extracción de los datos

Fuentes de información

Las fuentes consultadas incluyeron: bases de datos electrónicas, bases de datos online y físicas correspondientes a la Universidad Católica de Cuenca.

- Estrategias de búsqueda

La búsqueda de literatura científica incluyó ensayos clínicos, estudios de cohortes, revisiones sistemáticas, metaanálisis y literatura gris, utilizando bases de datos como PubMed, SciElo, Taylor & Francis, Scopus y Web of Science. Se seleccionaron estudios con un máximo de 5 años de antigüedad que cumplieran los criterios de inclusión y exclusión. La búsqueda se realizó con las palabras clave “depresión postparto” y “zuranolona” en español, y “Zuranolone”, “Postpartum Depression” y “efficacy” en inglés, empleando los operadores AND y OR.

Selección de estudio

- **Identificación:** Se distinguió cada estudio candidato a través del uso de las fórmulas de búsqueda.
- **Cribado:** Posterior a la eliminación de publicaciones que no se ajusten a los criterios de inclusión se eligieron los estudios que participaron en el cribado mediante el análisis de su título y su abstract.
 - **Título y abstract:** Se analizaron los títulos y resúmenes de los ensayos seleccionados para identificar la utilidad de estos para la revisión sistemática.
- **Elegibilidad:** En esta fase los estudios seleccionados del cribado se sometieron análisis y según su nivel y calidad de evidencia se escogieron para realizar esta revisión.
- **Inclusión:** 6 ensayos clínicos aleatorizados escogidos para el análisis cualitativo.

Fuentes de financiamiento: Autofinanciado.

- Medidas de síntesis y resumen

Para llevar a cabo esta revisión sistemática se utilizaron artículos recopilados en bases de datos científicas, organizados de la siguiente forma: PubMed (1), Scopus (1), Web of Science (2) y Science Direct (2). Los resultados se evidenciaron a través de una tabla resumen con la siguiente información: título, autor, país, año, cantidad de pacientes, tiempo de seguimiento, OR, RR, valor p, factores asociados, efectos adversos y limitaciones. Las medidas estadísticas utilizadas para evaluar los resultados de las publicaciones fueron: OR, RR, Intervalos de confianza, diferencias de medias y valor p.

Evaluación del sesgo en la publicación

En 2013, el NHLBI desarrolló herramientas de evaluación de calidad específicas para estudios clave, utilizadas por expertos en revisiones sistemáticas que consta de 14 preguntas. Estas herramientas se incluyeron en esta investigación con la finalidad de dar validez a los estudios que analizados (30).

Crterios
1. ¿Se describió el estudio como aleatorizado, ensayo aleatorizado, ensayo clínico aleatorizado o ECA?
2. ¿Fue adecuado el método de aleatorización (es decir, uso de asignación generada aleatoriamente)?
3. ¿Se ocultó la asignación del tratamiento (de modo que no se pudieran predecir las asignaciones)?
4. ¿Estaban cegados los participantes y proveedores del estudio respecto de la asignación del grupo de tratamiento?
5. ¿Las personas que evaluaron los resultados estaban ciegas a las asignaciones grupales de los participantes?
6. ¿Eran los grupos similares al inicio del estudio en características importantes que podrían afectar los resultados (p. ej., datos demográficos, factores de riesgo, condiciones comórbidas)?
7. ¿La tasa general de abandono del estudio al final del estudio fue del 20% o menos del número asignado al tratamiento?
8. ¿La tasa diferencial de abandono (entre grupos de tratamiento) en el punto final fue de 15 puntos porcentuales o menos?
9. ¿Hubo un alto cumplimiento de los protocolos de intervención para cada grupo de tratamiento?
10. ¿Se evitaron otras intervenciones o fueron similares en los grupos (p. ej., tratamientos de base similares)?
11. ¿Se evaluaron los resultados utilizando medidas válidas y confiables, implementadas de manera consistente entre todos los participantes del estudio?
12. ¿Informaron los autores que el tamaño de la muestra era lo suficientemente grande como para poder detectar una diferencia en el resultado principal entre los grupos con al menos un 80% de poder?
13. ¿Se informaron los resultados o se analizaron los subgrupos de forma predeterminada (es decir, se identificaron antes de realizar los análisis)?
14. ¿Se analizaron todos los participantes asignados al azar en el grupo al que fueron asignados originalmente, es decir, utilizaron un análisis por intención de tratar?

Se utilizó la herramienta "semáforo" desarrollada por Cochrane, que consiste en un sistema visual diseñado para evaluar la calidad de la evidencia en revisiones sistemáticas. Para ello emplea códigos de colores para indicar el grado de confianza en los hallazgos obtenidos de los estudios incluidos en la revisión. El semáforo verde señala alta confianza, amarillo indica moderada confianza, y rojo sugiere baja confianza. Este enfoque nos ayudará a interpretar rápidamente la excelencia de las conclusiones basadas en la calidad y consistencia de los datos disponibles de cada estudio (31). Esto se realizó a través del programa Review Manager 5.4.1 desarrollado por Cochrane. <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>

Se evaluó el riesgo de sesgo en los ensayos clínicos aleatorizados, ya que las conclusiones de esta revisión serán viables en medida en que las investigaciones que lo componen, es decir, los estudios primarios, sean de calidad y confianza. Se detallará cualquier análisis de riesgo de sesgos que influya directamente la evidencia recopilada.

Tabla 1. Evaluación de calidad de sesgos para estudios clínicos de acuerdo con la herramienta NHLBI

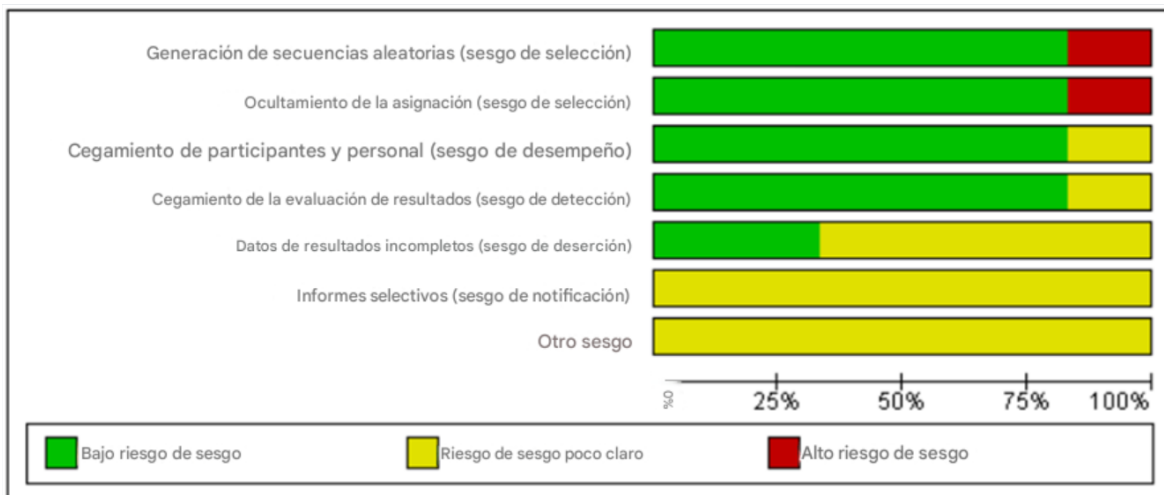
Referencia	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N	Puntos	Calidad
Deliglannidis, Meltzer-Brody, Maximos, et al 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	Alta
Deliglannidis, Meltzer-Brody, Gunduz, et al 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	Alta
Deliglannidis, Huang et al 2021	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	Alta
Deliglannidis, Citrome et al 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	12	Alta
Deliglannidis, Bullock et al 2024	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	11	Alta
Biogen 2023	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	13	Alta
Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies																
A. A. ¿Se declaró claramente la pregunta o el objetivo de investigación en este artículo?											●	Aplica	11-14	Alta		
B. B. ¿Se especificó y definió claramente la población del estudio?																
C. C. ¿La tasa de participación de las personas elegibles fue de al menos el cincuenta por ciento?																
D. D. ¿Fueron seleccionados o reclutados todos los sujetos de poblaciones similares (incluyendo el mismo periodo de tiempo)? ¿Se predefinieron y aplicaron de manera uniforme los criterios de inclusión y exclusión para los participantes del estudio?											●	No se puede determinar	5-10	Media		
E. E. ¿Se proporcionó una justificación del tamaño de la muestra, una descripción del poder estadístico o estimaciones de varianza y efecto?																
F. F. Para los análisis de este artículo, ¿se midieron las exposiciones de interés antes de medir los resultados?																
G. G. ¿El periodo de tiempo fue suficiente para que se pudiera esperar razonablemente ver una asociación entre la exposición y el resultado si existiera?											●	No aplica	0-5	Baja		
H. H. Para las exposiciones que pueden variar en cantidad o nivel, ¿el estudio examinó diferentes niveles de exposición en relación con el resultado (por ejemplo, categorías de exposición o exposición medida como una variable continua)?																
I. I. ¿Fueron claramente definidas, válidas, confiables e implementadas de manera consistente entre todos los participantes las medidas de exposición (variables independientes)?																
J. J. ¿Se evaluó la exposición más de una vez a lo largo del tiempo?																
K. K. ¿Fueron claramente definidas, válidas, confiables e implementadas de manera consistente entre todos los participantes las medidas de los resultados (variables dependientes)?																
L. L. ¿Los evaluadores de los resultados estaban cegados al estado de exposición de los participantes?																
M. M. ¿La pérdida de seguimiento después de la línea de base fue del veinte por ciento o menos?																
N. N. ¿Se midieron y ajustaron estadísticamente las principales variables de confusión potenciales por su impacto en la relación entre exposiciones y resultados?																

Fuente: Elaboración propia

Interpretación: La tabla presentada evalúa la calidad metodológica de varios estudios, todos clasificados como de alta calidad (puntajes entre 11 y 13). Esto indica que los estudios cumplen

consistentemente con criterios rigurosos establecidos por el NHLBI, como claridad en los objetivos, validez de las mediciones y control adecuado de. En conjunto, los estudios muestran un diseño sólido y confiable, lo que los hace adecuados para su uso como base en decisiones informadas o guías basadas en evidencia. Aunque existen pequeñas diferencias en los puntajes (11 a 13), todos reflejan una calidad suficiente para asegurar la validez de los resultados recopilados.

Figura 1: Sesgos en la publicación



Interpretación: La figura 1 muestra una evaluación del riesgo de sesgo en distintos dominios metodológicos de los estudios considerados en una revisión sistemática. Dentro del dominio de generación de secuencia aleatoria, cerca del 80% muestra un bajo riesgo de sesgo, mientras que el 20% presenta un alto riesgo. En la ocultación de la asignación, cerca del 70% de los estudios tienen bajo riesgo, pero alrededor del 30% presentan un alto riesgo, lo cual podría afectar la validez de los resultados. Para el cegamiento de participantes y personal, casi el 90% de los estudios están catalogados con bajo riesgo, y el 10% con riesgo no definido. En cuanto al cegamiento de la evaluación de los resultados, el 90% tiene bajo riesgo, y el 10% riesgo incierto. En el caso de datos de resultados incompletos, aproximadamente el 50% de los estudios presentan bajo riesgo, mientras que el 50% muestra riesgo incierto. Los dominios de informe selectivo y otros sesgos presentan predominantemente un riesgo incierto, con aproximadamente el 100% de las evaluaciones en amarillo. En conjunto, estos hallazgos sugieren un bajo riesgo de sesgo en varios dominios, aunque persiste la incertidumbre en otros, así como el alto riesgo en la ocultación de la asignación, podrían limitar la solidez de los hallazgos generales de la revisión

RESULTADOS

Se incluyeron 5 ensayos clínicos aleatorizados de fase 3 y un ensayo clínico abierto de fase 1 con 863 participantes en total. Los resultados demostraron una mejoría significativa en la Escala de Hamilton para la depresión desde el día 3 ($p=0,03$), con una respuesta sostenida en el día 15 ($p=0,03$) y día 45 ($p= 0,003$). Estos hallazgos confirman su perfil de efectividad como un tratamiento con respuesta rápida y sostenida.

La evidencia de dos ensayos clínicos con zuranolona 30 mg mostraron una mejoría sostenida en el alivio de síntomas de depresión y ansiedad hasta el día 45. Según la Escala de Hamilton para la depresión y la Ansiedad, los participantes tratados con zuranolona en el día 45 presentaron una mayor reducción de síntomas en contraste con el placebo con una una tasa de remisión significativamente mayor en grupo de zuranolona con un OR de 2,63 (IC 95%: 1,34-5,16; $p\leq 0,003$) confirmando su efectividad y remisión de los síntomas.

Por otro lado, ensayos con una dosis de 50 mg también evidenciaron mejoras significativas, con un OR de 1,78 (IC 95%: 0,88-3,62; $p\leq 0,007$) para la remisión en la escala de depresión en el día 45, lo que indica que dosis más altas pueden generar una mayor probabilidad de remisión sostenida. Además, se observó que los pacientes tratados con 50 mg presentaron una evolución más favorable en la disminución de síntomas de ansiedad, con diferencias significativas en la Escala de Hamilton para la Ansiedad y la Escala de Depresión de Montgomery-Åsberg.

En general, los resultados sugieren que 30 mg de zuranolona ofrece una respuesta positiva con una remisión sostenida hasta el día 45, mientras que 50 mg podría potenciar la efectividad del tratamiento. Sin embargo, es fundamental considerar el perfil de seguridad, ya que dosis más altas pueden aumentar la incidencia de efectos adversos, como sedación y mareos, lo que debe ser evaluado para optimizar su uso clínico. Además, la zuranolona demostró una baja transferencia a la leche materna. En un ensayo abierto de fase 1 donde 14 participantes recibieron 30 mg diarios durante 5 días, y se encontró que la dosis relativa infantil (RID) fue de 0,357%, muy por debajo del umbral del 10%, lo que la hace compatible con la lactancia.

- Selección de los estudios a emplear: Diagrama de flujo de PRISMA

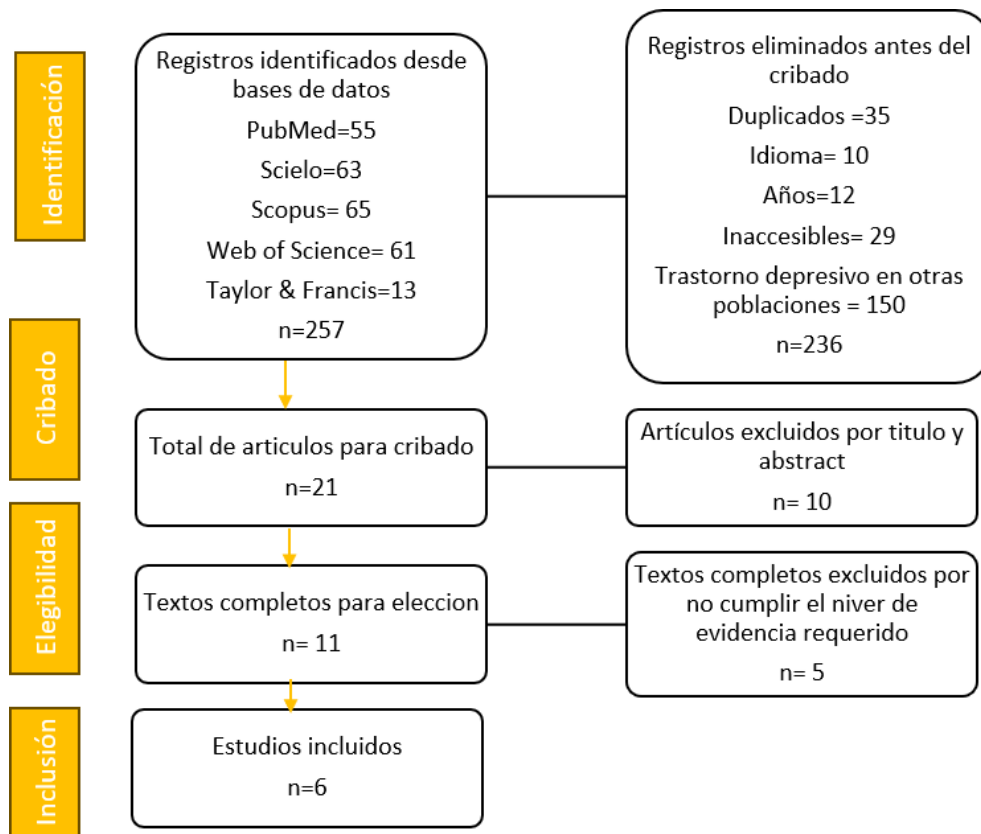


Gráfico 1: Diagrama de Flujo.

Fuente: Elaboración propia

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

N	Autor	Tipo de estudio/población	Zuranolona		Placebo		Limitaciones
			Posología	Resultados	Resultados	Diferencia	
1	Deligiannidis, Kristina; Meltzer-Brody, Samantha; Gunduz-Bruce, Handan; et al	<p>Ensayo clínico de fase 3, doble ciego, aleatorizado, ambulatorio y controlado con placebo</p> <p>153 pacientes</p> <p>76 pacientes: Placebo 77 pacientes: Zuranolona</p> <p>Edad: 18- 45 años</p>	<p>30 mg</p> <p>En la noche por dos semanas</p>	<p>OR: 2,63</p> <p>IC: 95% 1,34 a 5,16</p> <p>Valor p</p> <p>Escala de HAMD-17</p> <p>Día 3 p=0,03 Día 15 p=0,03 Día 45 p=0,003</p> <p>Escala de calificación de la depresión de Montgomery-Asberg</p> <p>p=0,02</p> <p>Escala de calificación de Hamilton para ansiedad</p> <p>p=0,05</p>	<p>OR: 3.9</p> <p>IC: 95% 1.2 a 12.2</p> <p>Valor P</p> <p>Escala de HAMD-17</p> <p>Día 3 p=0,02 Día 15 p=0,03 Día 45 p=0,02</p>	<p>Puntuación HAMD-17</p> <p>Día 15 = Zuranolona : -17,8 vs Placebo -13,6</p> <p>Diferencia sostenida = -2,7</p> <p>Diferencia den la escala de calificación de la depresión de Montgomery-Asberg</p> <p>=-4,6</p> <p>Diferencia en la escala de calificación de Hamilton para ansiedad</p> <p>=-3,8</p>	<p>La población del estudio representa una población estadounidense que puede no ser generalizable. Dado que el período de seguimiento finalizó el día 45, se desconoce la sostenibilidad de cualquier respuesta al tratamiento más allá de este período.</p>

2	Kristina M. Deligiannidis ; Leslie Citrome ; Ming-Yi Huang, et al.	Ensayo de fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo 153 pacientes 76 pacientes: Placebo 77 pacientes: Zuranolona Edad: 18- 45 años	30 mg cada día durante dos semanas	Tasa de remisión simultanea con criterios HDRS-17/HARS OR=6,2 IC 95% 2,2 a 17,4 Tasa de remisión simultanea con criterios MADRS/ HARS OR=3,7 IC 95%, 1,5 a 8,9	Tasa de remisión simultanea con criterios HDRS-17/HARS OR=8.35 IC 95% 5.12 a 13.63 Tasa de remisión simultanea con criterios MADRS/ HARS OR=4, 9 IC 95%, 3.00 a 8.00	Remisión simultanea de depresión y ansiedad Día 3 Zuranolona 18,9% vs Placebo 2,7% Día 15 Zuranolona 40,5% vs Placebo 19,2% Día 45 Zuranolona 52,1% vs Placebo 23,2% Tasa de remisión simultanea	Los análisis correspondieron a criterios de valoración no primarios del estudio y, por tanto, no se controló la multiplicidad. Además, los resultados pueden no ser generalizables a pacientes fuera de los confines de un ensayo clínico debido a los estrictos criterios de inclusión/exclusión
				Tasa de remisión simultanea de depresión y ansiedad a días 3, 15 y 45 p<0,001	Tasa de remisión simultanea de depresión y ansiedad a días 3, 15 y 45 p<0,01	Día 3 Zuranolona 23% vs Placebo 6,8% Día 15 Zuranolona 43,2% vs Placebo 23,3% Día 45 Zuranolona 53,4% vs Placebo 26,1%	
3	Deligiannidis, Kristina; Meltzer-Brody, Samantha; Bassem-Maximos; et	Ensayo de fase 3 doble ciego 196 Participantes	50 mg de zuranolona o placebo durante 14 días	Tasa de remisión de HAMD zuranolona vs placebo Día 15 OR: 1,78 IC 95% 0,88 a 3,62	Tasa de remisión de HAMD zuranolona vs placebo Día 15 OR: 2.5 IC 95% 1.30 a 4.8	Tasa de remisión de HAMD zuranolona vs placebo Día 15 Zuranolona 57% vs Placebo 38,9%	Incluyen la falta de ajuste por multiplicidad en la prueba de criterios de valoración secundarios no clave. Hubo una baja representación de personas fuera de los

	al	98 pacientes: Placebo 98 pacientes: Zuranolona Edad: 18- 45 años		Día 15 p= 0,001 Día 45 OR: 2,08 IC95% 1,11 a 3,92 Día 45 p=0,007 Puntuación MADRS Día 15 p=0,003 Día 45 p=0,01 EPDS Día 15 p=0,04 Día 45 p=0,03	p= 0,01 Día 45 OR: 2,0 IC95% 1,10 a 3,5 p=0,007	Día 45 Zuranolona 44% vs Placebo 29,4%	Estados Unidos, se excluyó a mujeres con depresión posparto que tenían antecedentes de trastorno bipolar o trastornos psicóticos, y solo se incluyeron pacientes con depresión posparto grave.
4	Kristina Deligiannidis, Ming-Yi Huang, Sarah Acaster, et al	Análisis post hoc 151 pacientes 77 pacientes: Placebo	30 mg cada día durante 2 semanas con 4 semanas de seguimiento	Remisión simultanea de depresión y ansiedad al día 3 OR: 1,58 IC: 95%	Remisión simultanea de depresión y ansiedad al día 3 OR: 2,35 IC: 95%	Probabilidad de remisión simultanea al día 15 y 45: 2,35-3,45 veces mayor versus placebo	No especificado
		74 pacientes: Zuranolona Edad: 18-45 años		p <0,01 CFB al día 15 p=0,0028	1,2 a 4.60 p <0,05	CFB al día 15 Zuranolona -17,8 vs Placebo -13,6,	
5	Biogen Sage Therapeutics	Estudio aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo Fase 3 196 participantes Edad: Media de 30.5 años	50 mg vía oral una vez al día durante 14 días	Porcentaje de participantes con respuesta HAM-D Día 15 OR:2,020 IC 95% 1.11 a 3.67 Día 45	Porcentaje de participantes con respuesta HAM-D Día 15 OR: 2,85 IC 95% 1,5 a 5,42	No especifica	No especifica

				<p>OR: 1,534 IC 95% 0.83 a 2.81</p> <p>Remisión con HAM-D</p> <p>Día 15 OR: 1,781 IC 95% 0,87 a 3,62</p> <p>Día 45 OR: 2,083 IC 95% 1.10 a 3.91</p> <p>Valor p Día 15 p= 0, 0007 Día 45 p=0,0067</p>	<p>Día 45 OR: 2,10 IC 95% 1,15 a 3.85</p> <p>Remisión con HAM-D</p> <p>Día 15 OR: 2,30 IC 95% 1,20 a 4,50</p> <p>Día 45 OR: 2,50 IC 95% 1.30 a 4.80</p> <p>Valor p Día 15 p= 0, 006 Día 45 p=0,005</p>		
6	Deligiannidis, Kristina M, Bullock, Amy, Nandy, Indrani et al	<p>Estudio abierto de fase 1</p> <p>14 pacientes</p> <p>Edad: 18-45 años</p>	<p>30 mg</p> <p>Una vez al día durante 5 días</p>	<p>RID estimada con 30 mg: 0,357%</p> <p>RID estimada con 50 mg: 0,984%</p> <p>La transferencia de zuranolona a la leche</p>			<p>El hallazgo debe interpretarse con precaución debido al pequeño tamaño de la muestra y a la falta de un grupo de placebo para la comparación.</p>
				<p>materna de las participantes adultas sanas, no embarazadas y lactantes fue baja; el RID estimado para 50 mg de zuranolona fue del <1%, muy por debajo del umbral del <10% que generalmente se considera compatible con la lactancia materna.</p>			

RID: Dosis Relativa Infantil. HAM-D: Escala de depresión Hamilton. CFB: Change from baseline (diferencia de puntuación inicial y la puntuación posterior al estudio). MADRS/HARS: Escala Montgomery y escala Hamilton de ansiedad.

Fuente: Investigador

Figura 2. Riesgo de sesgo de los estudios individuales

	Generación de secuencias aleatorias (sesgo de selección)	Ocultamiento de la asignación (sesgo de selección)	Cegamiento de participantes y personal (sesgo de desempeño)	Cegamiento de la evaluación de resultados (sesgo de detección)	Datos de resultados incompletos (sesgo de deserción)	Informes selectivos (sesgo de notificación)	Otro sesgo
Biogen. 2023	+	+	+	+	?	?	?
Deligiannidis, Bullock, et al. 2024	-	-	?	+	+	?	?
Deligiannidis, Citrome et al. 2023	+	+	+	+	?	?	?
Deligiannidis, Huang et al. 2021	+	+	+	?	?	?	?
Deligiannidis, Meltzer-Brody, Gunduz et al. 2021	+	+	+	+	+	?	?
Deligiannidis, Meltzer-Brody, Máximos et al. 2023	+	+	+	+	?	?	?

Interpretación: La figura 2 muestra la evaluación del riesgo de sesgo en distintos dominios metodológicos para estudios incluidos en una revisión sistemática. En la generación de secuencia aleatoria, todos los estudios presentan bajo riesgo de sesgo. Sin embargo, en la ocultación de la asignación se observa un alto riesgo en un estudio (Deligiannidis, Bullock, et al. 2024), lo cual podría impactar en la confiabilidad de los resultados, esto debido a que este estudio es un ensayo abierto de fase 1. Los dominios de cegamiento de participantes y personal, cegamiento de la evaluación de los resultados, informe selectivo y otros sesgos presentan mayoritariamente riesgo incierto, indicando posibles limitaciones en la claridad de la metodología

DISCUSIÓN

Los resultados publicados sobre el uso de zuranolona en la depresión posparto, muestran resultados positivos en la disminución de síntomas depresivos, ansiedad e insomnio en contraste con el placebo. Los ensayos demostraron mejoras significativas en las puntuaciones del cuestionario Hamilton para la depresión y Ansiedad (HAMD-17 y HAM-A), así como una mayor tasa de remisión sostenida, incluso en casos de síntomas recurrentes. En términos de seguridad, los efectos adversos reportados fueron generalmente leves, destacándose mareo, somnolencia y sedación. Además, un estudio en fase 1 mostró que la transferencia de zuranolona a la leche materna es baja y se puede utilizar sin suspender la lactancia.

Meltzer-Brody y colaboradores en el ensayo clínico fase 3, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo, evaluó la efectividad de la zuranolona en mujeres de 18 a 45 años con depresión posparto. En este estudio participaron 153 pacientes en los que 76 recibieron placebo y 77 zuranolona 30 mg una vez al día durante 14 días, con un seguimiento hasta los 45 días (18).

Evidenciándose que zuranolona fue significativamente efectiva en comparación con placebo en los síntomas depresivos y ansiosos reflejados en la puntuación de la escala del cuestionario de HAMD-17, con una disminución promedio en el día 15 de -17.8 puntos en comparación a 13,6 puntos en el grupo placebo, lo que se traduce en una diferencia de -2,7 en beneficio de la zuranolona con una OR de 2,63, IC 95% 1,34 a 5,16; $p = 0,03$, frente al grupo placebo OR de 1,2, IC 95%: 1,2 a 12,2, $p = 0,03$. En el día 45 se evidenció que la zuranolona mantenía su efectividad, OR de 1,534, IC 95%: 0,83 - 2,81; $p = 0,003$, el grupo de placebo con un OR de 2,10, IC 95%: 1,15 - 3,85; $p = 0,02$. Aunque ambos grupos mostraron mejoras, la zuranolona se destacó por su rápida remisión de síntomas. En la escala Montgomery- Asberg (MADRS) se destacó la diferencia entre zuranolona y placebo de -4,6 con una $p = 0,02$ y en la escala HAM-A, se observó una diferencia de -3.8 puntos con una $p = 0,05$. Entre los efectos adversos en el grupo de zuranolona se encontró: dolor de cabeza (9%), mareos (8%), infección del tracto respiratorio superior (8%), diarrea (6%) y sedación (5%), en contraste con placebo que presentaron Dolor de cabeza (10%), náuseas (8%), fatiga (6%) y mareos (5%) (18).

Kristina M y colaboradores en un ensayo fase 3, doble ciego y controlado por placebo, se incluyeron 153 pacientes distribuidos en dos grupos, 76 grupo placebo y 77 para zuranolona con una dosis de 30 mg diarios por dos semanas, buscó evaluar el efecto de la zuranolona sobre los síntomas concurrentes de ansiedad e insomnio en DPP que fueron evaluados por medio de la escala de ansiedad de Hamilton, junto con las puntuaciones para la depresión y la puntuación de la escala de depresión de Montgomery Asberg. y en el caso del insomnio, se evaluó a través de la salud funcional percibida por el paciente y los tamaños del efecto por el número necesario para tratar (NNT). En este estudio, la tasa de remisión sostenida fue mayor con zuranolona con una p

<0,05 y el NNT fue 5 tanto para la respuesta como para la remisión de los síntomas evaluados con HDRS-17. Se destacó resultados con una remisión simultánea de depresión y ansiedad en el grupo que se administró zuranolona en comparación con el grupo placebo, mediante la evolución de escalas como HDRS-17/HARS y MADRS/HARS, en el día 3 zuranolona obtuvo un 18.9% vs placebo 2.7%, en el día 15 zuranolona 40,5% vs placebo 19,2% y en el día 45 zuranolona 52.1% vs placebo 23,2%, indicando una superioridad clínica significativa en beneficio del grupo tratado con zuranolona, con un OR=6,2, IC 95% 2,2 a 17,4, $p < 0,001$, en contraste con el grupo placebo con un OR=8.35, IC 95% 5.12 a 13.63, $p = 0,01$, en los días 3,15 y 45 (32).

Bassem Maximus y colaboradores en un ensayo de fase 3, doble ciego y controlado, en que se incluyeron 196 pacientes, 98 del grupo placebo y 98 pacientes en el grupo de zuranolona con dosis de 50 mg por 14 días. demostró mejoría significativa en los síntomas depresivos y en general, fue bien tolerada, lo que respalda el potencial de la zuranolona vía oral de acción rápida para la DPP, con una tasa de remisión según el cuestionario de HADM para zuranolona en el día 15, con un OR: 1,78, IC 95% 0,88 a 3,62, $p = 0,001$, en el día 45, OR: 2,08, IC95% 1,11 a 3,92, $p = 0,007$, en contraste con el grupo placebo con resultados en el día 15, un OR: 2.5, IC 95%, 1.30 a 4.8, $p = 0,01$, en el día 45, OR: 2,0, IC95% 1,10 a 3,5, $p = 0,007$ (34)..

Huang y colaboradores, buscaron evaluar la remisión concurrente de los síntomas de depresión y ansiedad en pacientes con DPP, en un análisis post hoc donde participaron 151 pacientes, 77 con placebo y 74 con zuranolona con una dosis de 30 mg por dos semanas con un seguimiento de 4 semanas, donde se pudo evidenciar una remisión simultánea de depresión y ansiedad de significancia alta, en el grupo zuranolona se destaca en el día 3 un OR: 1,58, IC 95%: no especificado; $p < 0,01$, y en el día 15, en la CFB con una $p = 0,0028$, frente al grupo placebo con un OR: 2,35, IC 95%: 1,2 a 4,60; $p < 0,05$. Resultados, reducción en la escala de HAMD-17 de -17,8 puntos frente a -13,6 puntos en el grupo placebo, con una diferencia sostenida de -4,2 puntos, en el que se refleja que la zuranolona puede reducir síntomas de ansiedad y depresión (33).

El ensayo Biogen aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo en fase 3, estudiado en 196 pacientes con una edad media de 30.5 años, buscó evaluar la eficacia de SAGE-117 (Zuranolona) con 50 mg durante 14 días, con seguimiento hasta los 45 días en el alivio de los síntomas de DPP. El estudio arrojó en el grupo de zuranolona un porcentaje de participantes con respuesta en HAM-D en el día 15 un OR: 2,020, IC: 95%, 1.11 a 3,67, en el día 45, OR 1,534, IC 95% 0.83 a 2.81. Además, una remisión con HAM-D en el Día 15, OR: 1,781, IC 95% 0,87 a 3,62, $p = 0,0007$, en el día 45, OR: 2,083 IC 95% 1.10 a 3.91, $p = 0,0067$, en comparación con placebo el índice de respuesta en la escala HAM-D presentó un OR de 2,85, IC 95%: 1,50 a 5,42, para el día 15, un OR de 2,10, IC 95%: 1,15 a 3,85 para el día 45. En cuanto a la remisión según HAM-D, se observó un OR de 2,30, IC 95%: 1,20 a 4,50 para el día 15 y un OR de 2,50, IC 95%: 1,30 a 4,80 para el

día 45, con valores p de 0,006 y 0,005, respectivamente. Los estudios midieron la reducción de síntomas depresivos, ansiedad e insomnio, así como las tasas de respuesta y remisión del tratamiento. En varios ensayos, pacientes que recibieron zuranolona mostraron una mejoría significativa frente al placebo, con reducciones sostenidas en síntomas desde el tercer día hasta el día 45 con dosis de 50 mg (35).

El estudio de Deligiannidis & Bullock et al, buscaron, a través de un ensayo abierto de fase 1, evaluar la transferencia de zuranolona a la leche materna. Las 14 participantes recibieron 30 mg diarios de zuranolona durante 5 días. La media de RID (Relative infant dose) para 30 mg en el día 5 de administración fue de 0,357% y la zuranolona no unida en plasma fue baja, menor a 0,49%. Además, las concentraciones plasmáticas del fármaco alcanzaron su punto máximo en el día 5 antes de reducirse de manera biexponencial. Es decir, el RID estimado fue menor al umbral 10% el cual se considera compatible con la lactancia materna (36). Al analizar estos estudios, se puede observar que la seguridad y tolerabilidad de la zuranolona es adecuada, destacando que la mayor parte de los efectos adversos presentados fueron de carácter leve y consistieron principalmente en mareos, somnolencia y sedación. Aunque algunos pacientes experimentaron efectos adversos graves (sedación, estado confusional y migraña), fueron manejables, como en un caso donde se redujo la dosis. Entre las restricciones de este estudio, el número de participantes fue pequeño para realizar una generalización amplia sobre la efectividad de la zuranolona, además algunos estudios presentaron muestras pequeñas lo que disminuye la potencia estadística. El seguimiento de los estudios fue otra limitación, ya que todos se realizó hasta el día 45, lo que no permite evaluar el impacto a largo plazo de la zuranolona, en su estudio reportaron que todos los efectos adversos fueron leves, siendo el más común mareo en un 26,7% (36).

El placebo es fundamental en los estudios de eficacia porque permite diferenciar los efectos reales del tratamiento de los efectos psicológicos o de expectativas que pueden influir en los resultados. Al comparar un grupo que recibe el tratamiento activo con otro que recibe un placebo, los investigadores pueden observar si los beneficios del tratamiento son genuinos y no atribuibles solo al contexto de recibir atención o a las expectativas de mejora. Así, el uso de un grupo placebo ayuda a asegurar que cualquier mejora significativa en el grupo tratado se deba al fármaco en sí, proporcionando evidencia más sólida sobre su eficacia. Utilizando la Escala de Hamilton para Depresión (HAMD-17), los estudios midieron la reducción de síntomas depresivos, ansiedad e insomnio, así como las tasas de respuesta y remisión del tratamiento. En varios ensayos, pacientes que recibieron zuranolona mostraron una mejora significativa frente al placebo, con reducciones sostenidas en síntomas desde el tercer día hasta el día 45 y con dosis altas de hasta 50 mg. Los resultados sugieren que zuranolona es efectiva y con un perfil de seguridad adecuado en el tratamiento de la DPP, logrando una tasa de remisión más alta.

En la mayoría de los estudios, los síntomas de ansiedad alcanzaron mejorías significativas en la Escala de Hamilton para Ansiedad (HAM-A) y otras subescalas, lo cual es prometedor. Sin embargo, en el ensayo de Biogen, los resultados de la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (EPDS) no fueron estadísticamente significativos, lo que podría indicar que la respuesta a zuranolona varía según el tipo de síntoma o la sensibilidad de la escala.

Dentro de las limitaciones de cada estudio, coinciden en el que, la muestra fue de tamaño reducido para realizar una generalización amplia sobre la efectividad de la zuranolona, además algunos estudios presentaron muestras pequeñas lo que disminuye la potencia estadística. El seguimiento de los estudios fue otra limitación, ya que todos lo realizaron hasta el día 45 lo que no permite evaluar el impacto a largo plazo de la zuranolona. La sostenibilidad de la eficacia y la seguridad en el largo plazo son áreas aún no exploradas. Se necesitan estudios que extiendan el seguimiento más allá de 45 días para evaluar la persistencia de la eficacia y los posibles efectos adversos a largo plazo. Aunque los efectos adversos reportados son en su mayoría leves, algunos pacientes experimentaron eventos graves como sedación profunda y confusión. Estos efectos deben ser explorados más a fondo, especialmente en pacientes con mayor riesgo de efectos secundarios. No se han evaluado suficientemente los efectos de zuranolona en pacientes con DPP y otras condiciones comórbidas (como trastornos de ansiedad severa o trastornos del sueño crónicos), lo que deja una laguna en la evidencia respecto a esta población compleja.

CONCLUSIONES

La zuranolona ha demostrado ser eficaz en la reducción de los síntomas depresivos en mujeres con depresión postparto (DPP) en comparación con el placebo. Los ensayos revisados indican mejoras significativas en las puntuaciones de las escalas de Hamilton para Depresión (HAMD-17) y Ansiedad (HAM-A), lo que respalda que la zuranolona podría constituir una alternativa efectiva en el tratamiento de la DPP. Los estudios revisados presentan metodologías adecuadas para evaluar la efectividad de la zuranolona, utilizando escalas validadas como HAMD-17 y HAM-A.

Sin embargo, algunas limitaciones metodológicas, como el tamaño reducido de las muestras y un seguimiento limitado a 45 días, restringen la aplicabilidad de los resultados y el análisis de efectos a largo plazo. En estudios aleatorizados controlados (ECA) de distintas fases, la zuranolona mostró una mayor eficacia que el placebo, con reducciones significativas en los síntomas de depresión, ansiedad e insomnio. Además, las tasas de remisión sostenida fueron superiores con zuranolona, lo cual subraya su posible superioridad en la mejora de síntomas de DPP frente al placebo. La zuranolona fue en general bien tolerada, aunque se reportaron efectos adversos leves como mareo, somnolencia y sedación.

Un estudio específico sobre la transferencia a la leche materna mostró que la exposición del lactante es mínima, lo cual apoya su seguridad en madres en período de lactancia. No obstante, algunos pacientes experimentaron efectos graves, como confusión y sedación profunda, lo cual sugiere la necesidad de vigilancia en pacientes de mayor riesgo. Esta revisión sistemática sugiere que la zuranolona es una opción prometedora en el tratamiento de la DPP, aunque es necesario realizar más estudios para validar su perfil seguridad a largo plazo, especialmente en poblaciones con características clínicas complejas y en contextos de seguimiento extendido.

BIBLIOGRAFÍA

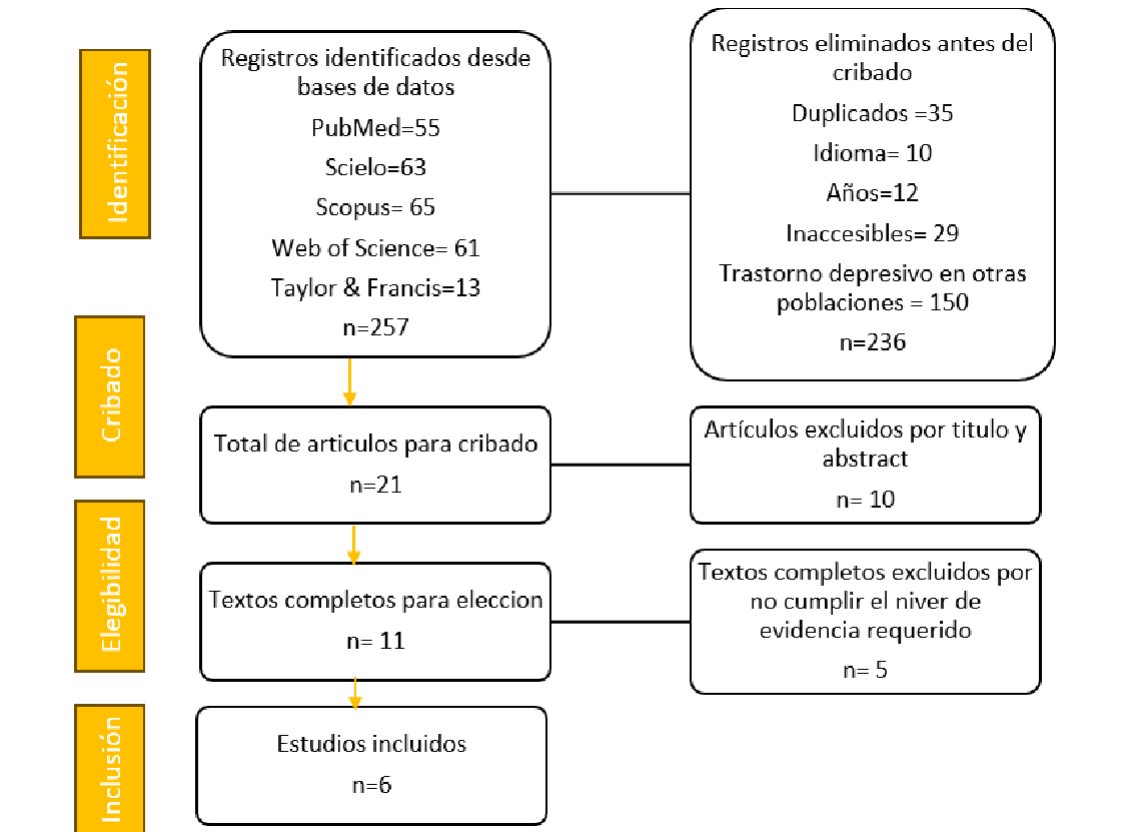
1. Milia G, Noonan M. Experiences and perspectives of women who have committed neonaticide, infanticide and filicide: A systematic review and qualitative evidence synthesis [Internet]. Vol. 29, *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*. J Psychiatr Ment Health Nurs; 2022 [cited 2024 Jul 15]. p. 813–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35255182/>
2. Chin K, Wendt A, Bennett IM, Bhat A. Suicide and Maternal Mortality [Internet]. Vol. 24, *Current Psychiatry Reports*. Curr Psychiatry Rep; 2022 [cited 2024 Jul 15]. p. 239–75. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35366195/>
3. Acuña Alvarado A, Ramírez Zumbado E, Azofeifa Zumbado MF. Depresión postparto. *Rev Medica Sinerg* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2024 May 5];6(9):e712. Available from: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/712>
4. 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.
5. Miller ES, Metz T, Moore Simas TA, Hoffman MC, Byatt N, Roussos-Ross K. Treatment and Management of Mental Health Conditions during Pregnancy and Postpartum: ACOG Clinical Practice Guideline No. 5. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 May 15];141(6):1262–88. Available from: https://journals.lww.com/greenjournal/fulltext/2023/06000/treatment_and_management_of_mental_health.36.aspx
6. 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* [Internet]. 2024 Dec 31 [cited 2024 May 5];27(1):582–95. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13696998.2024.2334160>
7. Solís Solano M, Ana Lucia Pineda Mejía D, Joselyn Chacón Madrigal D. Abordaje clínico y manejo de la depresión posparto. *Rev Médica Sinerg* [Internet]. 2019 [cited 2024 May 5];4(6):90–9. Available from: <http://revistamedicasinergia.com>
8. Herrera Dután EV, Carriel Álvarez MG, García Pacheco AV. Factores de riesgo relacionados con la depresión postparto. *Rev Vive* [Internet]. 2022 [cited 2024 May 5];5(15):679–87. Available from: <https://doi.org/10.33996/revistavive.v5i15.179>
9. Wang Z, Liu J, Shuai H, Cai Z, Fu X, Liu Y, et al. Mapping global prevalence of depression among postpartum women [Internet]. Vol. 11, *Translational Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2021 [cited 2024 May 15]. Available from: </pmc/articles/PMC8528847/>
10. Cha DS, Kleine N, Teopiz KM, Di Vincenzo JD, Ho R, Galibert SL, et al. The efficacy of zuranolone in postpartum depression and major depressive disorder: a review & number needed to treat (NNT) analysis [Internet]. Vol. 25, *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. Taylor & Francis; 2024 [cited 2024 May 14]. p. 5–14. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14656566.2023.2298340>
11. Wang X, Qiu Q, Shen Z, Yang S, Shen X. A systematic review of interpersonal psychotherapy for postpartum depression. Vol. 339, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier; 2023. p. 823–31.
12. Reddy DS, Mbilinyi RH, Estes E. Preclinical and clinical pharmacology of brexanolone (allopregnanolone) for postpartum depression: a landmark journey from concept to clinic in neurosteroid replacement therapy [Internet]. Vol. 240, *Psychopharmacology*. Springer; 2023 [cited 2024 May 15]. p. 1841–63. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-023-06427-2>
13. Meshkat S, Teopiz KM, Di Vincenzo JD, Bailey JB, Rosenblat JD, Ho RC, et al. Clinical efficacy and safety of Zuranolone (SAGE-217) in individuals with major depressive disorder. Vol. 340, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier; 2023. p. 893–8.

14. Walkerly A, Leader LD, Cooke E, VandenBerg A. Review of Allopregnanolone Agonist Therapy for the Treatment of Depressive Disorders. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2021 Jul [cited 2024 May 15]; Volume 15:3017–26. Available from: <https://www-tandfonline-com.vpn.ucacue.edu.ec/doi/full/10.2147/DDDT.S240856>
15. Kargbo RB. Neurosteroids and Postpartum Depression: The Mechanism, Efficacy, and Approval of Brexanolone and Zurzuvae [Internet]. Vol. 14, *ACS Medicinal Chemistry Letters*. American Chemical Society; 2023 [cited 2024 May 15]. p. 1326–8. Available from: <https://pubs.acs.org/doi/full/10.1021/acsmedchemlett.3c00388>
16. Kaufman Y, Carlini S V., Deligiannidis KM. Advances in pharmacotherapy for postpartum depression: a structured review of standard-of-care antidepressants and novel neuroactive steroid antidepressants [Internet]. Vol. 12, *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*. SAGE PublicationsSage UK: London, England; 2022 [cited 2024 May 15]. Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/20451253211065859>
17. Nashwan AJ, Rehan ST, Imran L, Abbas SG, Khan SF. Exploring the clinical potentials of zuranolone in managing postpartum depression: A new therapeutic horizon. Vol. 132, *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. Elsevier; 2024. p. 110983.
18. 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* [Internet]. American Medical Association; 2021 [cited 2024 May 16]. p. 951–9. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamapsychiatry/fullarticle/2781385>
19. Worthen RJ, Beurel E. Inflammatory and neurodegenerative pathophysiology implicated in postpartum depression. *Neurobiol Dis*. 2022 Apr 1;165:105646.
20. Epperson CN, Rubinow DR, Meltzer-Brody S, Deligiannidis KM, Riesenber 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.
21. Santiago-Sanabria L, Ibarra-Gussi PM, Rendón-Macías ME, Treviño-Villarreal P, Islas-Tezpa D, Porrás-Ibarra GD, et al. Postpartum depression: prevalence and associated risk factors in a sample of the Mexican population. *Ginecol Obstet Mex* [Internet]. 2023 [cited 2024 Jun 22];91(4):227–40. Available from: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412023000400002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
22. Krauskopf V, Valenzuela P. Perinatal depression: a review on diagnosis and treatment strategies [Internet]. Vol. 31, *Revista Medica Clinica Las Condes*. Elsevier; 2020 [cited 2024 May 15]. p. 139–49. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-depresion-perinatal-deteccion-diagnostico-estrategias-S0716864020300183>
23. 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; 2023. p. 1274–93.
24. Hitt EM. Zuranolone: A Narrative Review of a New Oral Treatment for Postpartum Depression. Vol. 46, *Clinical Therapeutics*. Elsevier; 2024. p. 433–8.
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; 2024. p. 173734.
26. Marecki R, Kałuska J, Kolanek A, Hakało D, Waszkiewicz N. Zuranolone – synthetic neurosteroid in treatment of mental disorders: narrative review. Vol. 14, *Frontiers in Psychiatry*. Frontiers Media SA; 2023. p. 1298359.

27. Clayton AH, Lasser R, Parikh S V., Iosifescu D V., Jung JA, Kotecha M, et al. Zuranolone for the Treatment of Adults With Major Depressive Disorder: A Randomized, Placebo-Controlled Phase 3 Trial. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2023 May 3 [cited 2024 Jun 14];180(9):676–84. Available from: <https://ajp.psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.20220459>
28. Lin YW, Tu YK, Hung KC, Liang CS, Tseng PT, Lin PY, et al. Efficacy and safety of zuranolone in major depressive disorder: a meta-analysis of factor effect and dose-response analyses. *eClinicalMedicine*. 2023 Dec 1;66:102308.
29. Lian J, Lin Z, Li X, Chen G, Wu D. Different dosage regimens of zuranolone in the treatment of major depressive disorder: A meta-analysis of randomized controlled trials. Vol. 354, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier; 2024. p. 206–15.
30. NHLBI. Herramientas de evaluación de la calidad del estudio [Internet]. 2021 [cited 2024 Dec 15]. Available from: <https://www.nlm.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools>
31. Higgins JPT, Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Hróbjartsson A, Boutron I, et al. Cochrane Methods 2016 [Internet]. Chandler J, McKenzie J, Boutron I, Welch V, editors. *Cochrane Methods*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2016. 2016 Oct [cited 2024 Jul 15]. Available from: <https://www.riskofbias.info/welcome/rob-2-0-tool>
32. 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. *J Clin Psychiatry* [Internet]. 2023 Jan 30 [cited 2024 Nov 3];84(1):45307. Available from: <https://www.psychiatrist.com/jcp/zuranolone-anxiety-insomnia-postpartum-depression>
33. Deligiannidis K, Huang MY, Acaster S, Fridman M, Gunduz-Bruce H, Lasser R, et al. Rapid and Sustained Improvement in Concurrent Symptoms of Depression and Anxiety in a Post Hoc Analysis of Zuranolone Treatment in Postpartum Depression. *Biol Psychiatry*. 2021 May 1;89(9):S157.
34. 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* [Internet]. 2023 Sep 1 [cited 2024 Nov 3];180(9):668–75. Available from: <https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.20220785>
35. Biogen. ClinicalTrials.gov. 2023 [cited 2024 Nov 3]. A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of SAGE-217 in Participants With Severe Postpartum Depression (PPD). Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04442503>
36. 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* [Internet]. 2024 Jul 1 [cited 2024 Nov 3];44(4):337–44. Available from: https://journals.lww.com/psychopharmacology/fulltext/2024/07000/zuranolone_concentrations_in_the_breast_milk_of.2.aspx

ANEXOS

Anexo 1. Diagrama de flujo selección de estudios.



Anexo 2. Escala de Hamilton para depresión: Test para medir la depresión avalado por la Sociedad Americana de psiquiatría

**5.1. Escala de Hamilton para la Depresión
(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)**

1

<i>Ítems</i>	<i>Criterios operativos de valoración</i>
1. Humor deprimido (tristeza, depresión, desamparo, inutilidad)	0. Ausente 1. Estas sensaciones se indican solamente al ser preguntado 2. Estas sensaciones se relatan oral y espontáneamente 3. Sensaciones no comunicadas verbalmente, es decir, por la expresión facial, la postura, la voz, y la tendencia al llanto 4. El paciente manifiesta estas sensaciones en su comunicación verbal y no verbal de forma espontánea
2. Sensación de culpabilidad	0. Ausente 1. Se culpa a si mismo, cree haber decepcionado a la gente 2. Ideas de culpabilidad, o meditación sobre errores pasados o malas acciones 3. La enfermedad actual es un castigo. Ideas delirantes de culpabilidad 4. Oye voces acusatorias o de denuncia y/o experimenta alucinaciones visuales amenazadoras
3. Suicidio	0. Ausente 1. Le parece que la vida no merece la pena ser vivida 2. Desearía estar muerto o tiene pensamientos sobre la posibilidad de morirse 3. Ideas de suicidio o amenazas 4. Intentos de suicidio (cualquier intento serio se califica 4)
4. Insomnio precoz	0. Ausente 1. Dificultades ocasionales para dormirse, por ejemplo, más de media hora 2. Dificultades para dormirse cada noche
5. Insomnio medio	0. Ausente 1. El paciente se queja de estar inquieto durante la noche 2. Está despierto durante la noche; cualquier ocasión de levantarse de la cama se califica 2 (excepto si está justificada: orinar, tomar o dar medicación, etc.)
6. Insomnio tardío	0. Ausente 1. Se despierta a primeras horas de la madrugada pero vuelve a dormirse 2. No puede volver a dormirse si se levanta de la cama
7. Trabajo y actividades	0. Ausente 1. Ideas y sentimientos de incapacidad. Fatiga o debilidad relacionadas con su actividad, trabajo o aficiones 2. Pérdida de interés en su actividad, aficiones, o trabajo, manifestado directamente por el enfermo o indirectamente por desatención, indecisión y vacilación 3. Disminución del tiempo dedicado a actividades o descenso en la productividad 4. Dejó de trabajar por la presente enfermedad
8. Inhibición (lentitud de pensamiento y de palabra, empeoramiento de la concentración, actividad motora disminuida)	0. Palabra y pensamiento normales 1. Ligero retraso en el diálogo 2. Evidente retraso en el diálogo 3. Diálogo difícil 4. Torpeza absoluta
9. Agitación	0. Ninguna 1. «Juega» con sus manos, cabellos, etc. 2. Se retuerce las manos, se muerde las uñas, los labios, se tira de los cabellos, etc.
10. Ansiedad psíquica	0. No hay dificultad 1. Tensión subjetiva e irritabilidad 2. Preocupación por pequeñas cosas 3. Actitud aprensiva aparente en la expresión o en el habla 4. Terrores expresados sin preguntarle

5.1. Escala de Hamilton para la Depresión
(Hamilton Depression Rating Scale, HDRS)

2

11. Ansiedad somática	<p>0. Ausente 1. Ligera 2. Moderada 3. Grave 4. Incapacitante</p> <p>Signos fisiológicos concomitantes de la ansiedad como:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinales: boca seca, flatulencia, diarrea, eructos, retortijones • Cardiovasculares: palpitaciones, cefalalgias • Respiratorios: hiperventilación, suspiros • Frecuencia urinaria • Sudoración
12. Síntomas somáticos gastrointestinales	<p>0. Ninguno 1. Pérdida del apetito, pero come sin necesidad de que lo estimulen. Sensación de pesadez en el abdomen 2. Dificultad en comer si no se le insiste. Solicita o necesita laxantes o medicación intestinal para sus síntomas gastrointestinales</p>
13. Síntomas somáticos generales	<p>0. Ninguno 1. Pesadez en las extremidades, espalda o cabeza. Dorsalgias, cefalalgias, algias musculares. Pérdida de energía y fatigabilidad 2. Cualquier síntoma bien definido se califica 2</p>
14. Síntomas genitales	<p>0. Ausente 1. Débil 2. Grave 3. Incapacitante</p> <p>Síntomas como</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pérdida de la libido • Trastornos menstruales
15. Hipocondría	<p>0. No la hay 1. Preocupado de sí mismo (corporalmente) 2. Preocupado por su salud 3. Se lamenta constantemente, solicita ayudas, etc. 4. Ideas delirantes hipocondríacas</p>
16. Pérdida de peso (completar A o B)	<p>A. Según manifestaciones del paciente (primera evaluación)</p> <p>0. No hay pérdida de peso 1. Probable pérdida de peso asociada con la enfermedad actual 2. Pérdida de peso definida (según el enfermo)</p> <p>B. Según pesaje hecho por el psiquiatra (evaluaciones siguientes)</p> <p>0. Pérdida de peso inferior a 500 g en una semana 1. Pérdida de peso de más de 500 g en una semana 2. Pérdida de peso de más de 1 kg en una semana (por término medio)</p>
17. <i>Insight</i> (conciencia de enfermedad)	<p>0. Se da cuenta de que está deprimido y enfermo 1. Se da cuenta de su enfermedad pero atribuye la causa a la mala alimentación, clima, exceso de trabajo, virus, etc. 2. Niega que esté enfermo</p>



AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

Lina Monserrat Castro Campoverde portador(a) de la cédula de ciudadanía N° **1400789820**. En calidad de autor/a y titular de los derechos patrimoniales del proyecto de titulación **"Efectividad de la zuranolona con relación al placebo en el tratamiento de la depresión postparto. Revisión sistemática"** de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconozco a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizo además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de éste proyecto de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Azogues, 20 de mayo de 2026



F:

Lina Monserrat Castro Campoverde

C.I. 1400789820