

**Laura Bustio Berros, Alicia Ceán Rodríguez,
Rosalía Martín Sebastián, Paula Tesi de Laorden**

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA DEPRESIÓN POSTPARTO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

TRABAJO DE FIN DE GRADO

dirigido por el Dr. Joaquín Escribano Subías



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

Grado en Medicina

Reus

2025

TREBALL DE FI DE GRAU. FMCS. FITXA D'AVALUACIÓ DEL TUTOR

L'avaluació del treball pràctic tindrà en compte la nota referida pel tutor respecte a la memòria impresa i el seguiment del treball. El resultat de l'avaluació del tutor ha de ser favorable per tal que l'alumne pugui presentar i defensar el treball i representa el 25 % nota total del TFG.

ENSENYAMENT: MEDICINA

NOM DE L'ALUMNE: Laura Bustio Berros, Alicia Ceán Rodríguez, Rosalía Martín Sebastián y Paula Tesi de Laorden

TÍTOL DEL TREBALL: TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PARA LA DEPRESIÓN POSTPARTO: REVISIÓN SISTEMÁTICA Y METAANÁLISIS

SEGUIMENT I AVALUACIÓ DEL TREBALL PER PART DEL TUTOR DEL TREBALL PRÀCTIC (0-10)	
Ha mostrat capacitats d'anàlisi i síntesi i raonament al llarg del treball	10
Ha mostrat iniciativa durant tot el procés d'elaboració del Treball	10
El procés d'elaboració del Treball ha estat continuat	10
Ha mostrat habilitat de cerca i gestió de la informació	10
Ha mostrat capacitat d'organització i planificació	9
Ha seguit la normativa pròpia del Centre en quan a la presentació escrita del treball	10
El treball és ordenat i redactat amb cura, expressant-se correctament amb la llengua escollida	9
Els resultats del treball són originals	10
El treball presentat supera les expectatives del tutor	10
Elevada capacidad de trabajo. Adquisición de competencias en lectura crítica, búsqueda bibliográfica estructurada, síntesis de resultados y análisis estadístico avanzado, con la realización de diez metaanálisis con análisis de subgrupos, y utilización de tres herramientas diferentes de análisis. El trabajo obtiene resultados novedosos de gran utilidad clínica	
MITJANA DE LA NOTA DEL TUTOR (0-10)	9.8

AVALUACIÓ: FAVORABLE NO FAVORABLE

AUTORITZA a que el treball sigui públic i visible al repositori institucional de la URV*?

SI NO

NOM I SIGNATURA DEL TUTOR:

JOAQUIN SANTIAGO
ESCRIBANO SUBIAS /
num:4303206

Firmado digitalmente por
JOAQUIN SANTIAGO
ESCRIBANO SUBIAS /
num:4303206
Fecha: 2025.05.28 13:09:01
+02'00'

Reus , a 28 maig de 2025

Al Dr. Joaquín Escribano por acompañarnos y guiarnos en el desarrollo de este trabajo, tanto en lo profesional como en lo personal. Al Dr. Albert Salas por tendernos una mano cuando nos hemos sentido perdidas, y por su cercanía.

A nuestras familias, por confiar desde el principio en nosotras y por ser el motor de todo este camino.

“La investigación médica ha ignorado por demasiado tiempo los cambios hormonales de las mujeres. Necesitamos ciencia que tome en serio las transiciones de la vida femenina, como el posparto.”

Hadine Joffe

RESUMEN	4
PALABRAS CLAVE	6
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. DEFINICIÓN ENFERMEDAD	9
1.2. EPIDEMIOLOGÍA	9
1.3. FACTORES DE RIESGO	9
1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS	10
1.5. DIAGNÓSTICO	11
1.6. TRATAMIENTO	11
1.6.1 ISRS	11
1.6.2 ZURANOLONA	12
1.7. JUSTIFICACIÓN	13
1.8. OBJETIVO	13
2. MATERIAL Y MÉTODOS	14
2.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA	14
2.2. PROCESO DE SELECCIÓN	16
2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN	16
2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	16
2.3. RECOPIACIÓN DE DATOS	16
2.4. ESTUDIO Y VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO	17
2.5. EVALUACIÓN DE LA CERTEZA	17
2.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO/MÉTODO ESTADÍSTICO	18
3. RESULTADOS	19
3.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS	19
3.2. RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS	20
3.3. RESULTADOS DE ESTUDIOS INCLUIDOS	22
3.4. RESULTADOS DE LA SÍNTESIS	35
3.4.1. ISRS	35
3.4.2. ZURANOLONA	36
3.4.3 ZURANOLONA E ISRS	37
3.4.4. REMISIÓN	37
3.4.5. EFECTOS ADVERSOS	38
4. DISCUSIÓN	41
4.1. LIMITACIONES	42
5. CONCLUSIÓN	43
6. REFERENCIAS	45
7. ANEXOS	49
7.1 TABLA DE CLASIFICACIÓN RIESGOS DE SESGO	49
7.2 TABLAS DE RIESGO DE SEGSOS	49
7.3 TABLAS RESUMEN	63
7.4 TABLA PRISMA	74

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

La depresión posparto es un trastorno del estado de ánimo que aparece en la gestación o durante los 12 primeros meses postparto, pudiendo causar numerosos problemas tanto a la madre (disforia, apatía e incluso pensamientos autolíticos) como al recién nacido (discapacidad intelectual, retrasos del desarrollo).

La primera línea de tratamiento de esta patología es la terapia psicológica, aunque no está al alcance de muchas mujeres y en ocasiones es necesario recurrir a tratamientos farmacológicos por la gravedad de la clínica. Durante años los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) han sido los más utilizados. Sin embargo, recientemente se ha desarrollado un fármaco con un mecanismo de acción distinto que tiene un inicio de acción más rápido. Se trata de un esteroide neuroactivo y un modulador alostérico positivo del receptor GABA-A; la zuranolona, un fármaco con resultados prometedores que se está empezando a comercializar en Estados Unidos.

OBJETIVO

Evaluar la eficacia de diferentes fármacos frente a placebo y/o psicoterapia para mejorar la sintomatología de la depresión posparto (midiéndose a partir de escalas de mejora o remisión de la enfermedad).

MATERIAL Y MÉTODOS

A partir de una estrategia de búsqueda preestablecida se analizaron estudios que comparan ISRS o Zuranolona con placebo, valorando el riesgo de sesgo y evidencia mediante los criterios SIGN. Con estos datos, se procedió a realizar un metaanálisis a partir de diversas herramientas estadísticas usando el modelo de efectos aleatorios.

RESULTADOS

Se incluyeron 11 ensayos clínicos aleatorizados que cumplieron con los criterios de inclusión. Se hicieron tres metaanálisis para analizar la mejoría en escalas mediante la desviación estándar de la media (DEM), la remisión mediante Odds Ratio (OR) y los efectos adversos más prevalentes mediante Hazard Ratio (HR). En los dos primeros, se analizaron los estudios en conjunto y por subgrupos según el fármaco utilizado.

El resultado en el metaanálisis de la mejora en la puntuación de escalas fue: DEM = 0.13 (IC 95% de -0.22 a 0.47) para el grupo tratado con ISRS; DEM = -0.53 (IC 95% de -0.71 a -0.35) para el grupo tratado con Zuranolona y DEM = -0.09 (IC 95% de -0.38 a 0.20) para el análisis conjunto del total de estudios. De estos, el único que resultó estadísticamente significativo fue el de la Zuranolona. El resultado en el metaanálisis de remisión fue: OR = 1.89 (IC 95% de 1.29 a 2.76) a favor del grupo de tratamiento, siendo el resultado estadísticamente significativo. De los metaanálisis realizados para los efectos adversos, ninguno de ellos resultó ser estadísticamente significativo.

CONCLUSIONES

Hay evidencias para recomendar el tratamiento farmacológico en la depresión posparto debido a la mayor probabilidad de remisión. Entre las alternativas estudiadas, la zuranolona ha demostrado una mayor disminución de la sintomatología; adicionalmente, presenta una

posología más cómoda y un efecto más rápido respecto a lo ISRS. En cuanto a los efectos adversos, no existe evidencia que demuestre que las mujeres tratadas con fármacos tengan un mayor riesgo de presentarlos.

PALABRAS CLAVE

Depresión posparto, puerperio, embarazo, zuranolona, ISRS, remisión, antidepresivos, alopregnanolona, GABA, serotonina, terapia psicológica, tratamiento farmacológico

ABSTRACT

INTRODUCTION

Postpartum depression is a mood disorder that occurs during pregnancy or within the first 12 months after delivery, potentially causing numerous issues for both the mother (dysphoria, apathy, and even suicidal thoughts) and the newborn (intellectual disability, developmental delays).

The first-line treatment for this condition is psychological therapy, although it is not accessible to many women, and in some cases, pharmacological treatment is required due to the severity of the symptoms. For years, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) have been the most commonly used drugs. However, a recently developed medication with a different action mechanism and faster onset has emerged: zuranolone, a neuroactive steroid and positive allosteric modulator of the GABA-A receptor, is showing promising results and has recently begun to be marketed in the United States.

OBJECTIVE

To evaluate the efficacy of various medications compared to placebo and/or psychotherapy in improving postpartum depression symptoms (as measured by improvement or remission scales).

MATERIALS AND METHODS

Using a predefined search strategy, studies comparing SSRIs or zuranolone with placebo were analyzed, assessing risk of bias and evidence levels using the SIGN criteria. With this data, a meta-analysis was conducted using various statistical tools based on the random-effects model.

RESULTS

A total of 11 randomized clinical trials meeting the inclusion criteria were included. Three meta-analyses were conducted to assess improvement in symptom scales using the standard mean deviation (SMD), remission using Odds Ratios (OR), and the most prevalent adverse effects using Hazard Ratios (HR). The first two analyses considered both overall and subgroup results based on the drug used.

Results of the meta-analysis on symptom scale improvement were: SMD = 0.13 (95% CI: -0.22 to 0.47) for the SSRI group, SMD = -0.53 (95% CI: -0.71 to -0.35) for the zuranolone group, and SMD = -0.09 (95% CI: -0.38 to 0.20) for the overall pooled analysis. Among these, only the zuranolone group showed a statistically significant result. The meta-analysis on remission showed: OR = 1.89 (95% CI: 1.29 to 2.76) in favor of the treatment group, which was also

statistically significant. Of the meta-analyses conducted on adverse effects, none of them turned out to be statistically significant.

CONCLUSIONS

There is evidence to support pharmacological treatment for postpartum depression due to the increased likelihood of remission. Among the options studied, zuranolone demonstrated greater symptom reduction, with the added benefits of more convenient dosing and faster onset compared to SSRIs. Regarding adverse effects, there is no evidence showing that women treated with drugs have a higher risk of experiencing them.

KEYWORDS

Postpartum depression, puerperium, pregnancy, zuranolone, SSRIs, remission, antidepressants, allopregnanolone, GABA, serotonin, psychological therapy, pharmacological treatment

RESUM

INTRODUCCIÓ

La depressió postpart és un trastorn de l'estat d'ànim que apareix durant la gestació o en els primers 12 mesos després del part, i pot causar nombrosos problemes tant a la mare (disfòria, apatia i fins i tot pensaments autolítics) com al nadó (discapacitat intel·lectual, retards en el desenvolupament).

El tractament de primera línia d'aquesta patologia és la teràpia psicològica, tot i que no és accessible per a moltes dones i, en ocasions, cal recórrer a tractaments farmacològics per la gravetat de la clínica. Durant anys, els inhibidors selectius de la recaptació de la serotonina (ISRS) han estat els més utilitzats. Tanmateix, recentment s'ha desenvolupat un fàrmac amb un mecanisme d'acció diferent i un inici d'acció més ràpid. Es tracta de la zuranolona, un esteroide neuroactiu i modulador al·locèric positiu del receptor GABA-A, un fàrmac amb resultats prometedors que ha començat a comercialitzar-se als Estats Units.

OBJECTIU

Avaluar l'eficàcia de diferents fàrmacs en comparació amb placebo i/o psicoteràpia per millorar la simptomatologia de la depressió postpart (avaluada mitjançant escales de millora o remissió de la malaltia).

MATERIAL I MÈTODES

A partir d'una estratègia de cerca preestablerta, es van analitzar estudis que comparaven ISRS o zuranolona amb placebo, valorant el risc de biaix i l'evidència segons els criteris SIGN. Amb aquestes dades es va realitzar un metaanàlisi utilitzant diverses eines estadístiques i el model d'efectes aleatoris.

RESULTATS

Es van incloure 11 assaigs clínics aleatoritzats que complien els criteris d'inclusió. Es van fer tres metanàlisis per analitzar la millora en escales mitjançant la desviació estàndard de la mitjana (DEM), la remissió mitjançant Odds Ratio (OR), i els efectes adversos més prevalents mitjançant Hazard Ratio (HR). En els dos primers, es van analitzar els estudis en conjunt i per subgrups segons el fàrmac utilitzat. El resultat en el metanàlisi de la millora en les escales va ser: DEM = 0.13 (IC95% de -0.22 a 0.47) per al grup tractat amb ISRS; DEM = -0.53 (IC95% de -0.71 a -0.35)

per al grup tractat amb zuranolona; DEM = -0.09 (IC95% de -0.38 a 0.20) per a l'anàlisi global de tots els estudis. D'aquests, només el de la zuranolona va ser estadísticament significatiu. El resultat del metanàlisi de remissió va ser: OR = 1.89 (IC95% de 1.29 a 2.76) a favor del grup de tractament, sent també estadísticament significatiu. Dels metanàlisis realitzats sobre els efectes adversos, cap d'ells va resultar ser estadísticament significatiu.

CONCLUSIONS

Hi ha evidència per recomanar el tractament farmacològic en la depressió postpart per la seva major probabilitat de remissió. D'entre les alternatives estudiades, la zuranolona ha demostrat una major disminució de la simptomatologia, a més d'una posologia més còmoda i un efecte més ràpid que els ISRS. Pel que fa als efectes adversos, no hi ha evidència que demostrï que les dones tractades amb fàrmacs tinguin un risc més elevat de patir-ne.

PARAULES CLAU

Depressió postpart, puerperi, embaràs, zuranolona, ISRS, remissió, antidepressius, alopregnanolona, GABA, serotonina, teràpia psicològica, tractament farmacològic

1. INTRODUCCIÓN

1.1. DEFINICIÓN ENFERMEDAD

Se define depresión mayor posparto (DPP) como aquella depresión que ocurre durante la gestación o los 12 primeros meses tras el parto, con una mayor incidencia durante los primeros 5 (*Wisner KL, 2013*). No existe un consenso internacional sobre qué periodo de tiempo debemos considerar que la depresión se relaciona con el puerperio; en el DSM-V se habla de 4 semanas, en el ICD-10 de 6 semanas pero la literatura habla de hasta 12 meses (*Yonkers KA, 2011; Larsen ER, 2015*). Los criterios diagnósticos de la DPP se corresponden con aquellos de la depresión mayor no puerperal, recogidos en el DSM-V. Para su evaluación, las escalas más ampliamente utilizadas son la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (EPDS), Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D), Escala de Impresión Clínica Global (CGI) y Escala Montgomery-Asberg Depression Rating (MADRS); autoinformes, entrevistas clínicas y otras escalas secundarias que miden ansiedad, insomnio y otras características. En el diagnóstico diferencial se pueden incluir diversas entidades: cambios normales en el posparto, tristeza posparto, depresión bipolar y otros trastornos psiquiátricos.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de DPP (*Liu X, 2022*) oscila entre el 5.0% y el 26.32%; siendo, en los países en vía de desarrollo significativamente mayor que en los países desarrollados. Debido a la dificultad de estudio de estas pacientes y a la propia detección de la patología, los estudios realizados en diversas poblaciones y entornos presentan una ligera variabilidad en torno a este porcentaje, rondando en nuestro medio entre un 10-15% (dependiente del estatus socioeconómico, la n de pacientes estudiadas y factores de riesgo (FR) asociados).

Es conveniente destacar que la incidencia difiere según el momento en el que se presenta dicha depresión, los datos hablan de un 20% con inicio previo al embarazo, 38% anteparto y 42% posparto (*Fisher SD, 2016*). De este último porcentaje también se sabe que se presenta en un 54% en el primer mes, en un 40% del segundo al cuarto mes y en un 6% más allá del quinto mes (*Wisner KL, 2013*).

Por otra parte, se pueden asociar comorbilidades en un 66% (*Wisner KL, 2013*) de las pacientes, especialmente patología psiquiátrica. Entre ellas destacan, por su mayor frecuencia, el trastorno de ansiedad generalizada, trastornos de alimentación, el trastorno obsesivo-compulsivo, el trastorno de estrés postraumático y el trastorno por uso de sustancias. Estos tienen una relevancia significativa respecto al resto de la población sin DPP demostrada mediante diversos estudios (*Zimmerman M, 2008*).

1.3. FACTORES DE RIESGO

Ningún estudio da respuesta definitiva a la etiopatogenia, los FR o el tratamiento de esta enfermedad.

Algunos proponen que la adaptación del cerebro materno a los cambios inmunológicos, endocrinológicos, comportamentales y FR sociodemográficos externos hacen a las mujeres más vulnerables a padecer ansiedad y depresión en este periodo (Arifunhera J, 2025).

La causa exacta de la DPP no acaba de conocerse, pero hay etiologías subyacentes que potencialmente contribuirían al desarrollo de esta, como los ya mencionados factores psicosociales y hormonales o la epigenética. El descenso rápido de los niveles de estrógenos y progesterona después del momento del parto, junto con el estrés y privación de sueño que suele conllevar el cuidado de un recién nacido, pueden desencadenar episodios depresivos en personas susceptibles. También se producen cambios en los niveles de cortisol, melatonina, oxitocina, hormonas tiroideas...

A parte, también se producen alteraciones en varias vías metabólicas (Konjevod M, 2025) que se cree que pueden estar asociadas con el desarrollo de la DPP: alteraciones en el ciclo de las purinas y aminos, metabolismo de los esteroides y otros neurotransmisores (que estos estén en concentraciones adecuadas, tengan su actividad normal...), exposición a xenobióticos, alteraciones en el metabolismo energético...

Es importante destacar que la evidencia apoya la hipótesis de que los factores endocrinos están involucrados en la patogénesis de la DPP siendo las mujeres con antecedentes de DPP inusualmente sensibles a las disminuciones bruscas de los esteroides gonadales.

Un metaanálisis (MA) (Liu X, 2022) identificó seis FR asociados: DM gestacional (según Crowther et al. el tratamiento de la DM gestacional podría reducir potencialmente la prevalencia de la DPP, pero se necesita más investigación de alta calidad para verificarlo), depresión durante el embarazo, antecedentes de depresión durante el embarazo, antecedentes de depresión, parto de varones (controvertido ya que se considera que hay una gran diferencia según la población de estudio y las preferencias culturales de lugar), recibir anestesia epidural durante el parto.

Los FR secundarios que también se asocian con frecuencia son los acontecimientos vitales estresantes durante el embarazo o después del parto, así como el bajo sustento socioeconómico y emocional durante el embarazo.

1.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Respecto a la presentación clínica de la DPP, pueden aparecer manifestaciones comparables a la depresión mayor (no referida al posparto). El espectro de enfermedad es muy amplio, observándose desde una leve afectación hasta un gran perjuicio que puede llevar a la muerte; entre los signos y síntomas más frecuentes encontramos:

- Tristeza, irritabilidad o estado ansioso (disforia).
- Pérdida del placer en actividades.
- Disminución en la concentración, memoria y toma de decisiones.
- Comportamiento inapropiado y poco efectivo.
- Melancolía.
- Fatiga o pérdida de energía.
- Alteraciones del sueño.
- Cambios en el apetito y en el peso.
- Agitación psicomotora o enlentecimiento.

En la forma severa, menos frecuente, se pueden incluir pensamientos y comportamientos suicidas, autolesivos, episodios psicóticos...

Del mismo modo, esta enfermedad presenta un amplio rango de comorbilidades ya comentadas en el apartado anterior, sucediendo el 90% de ellas de forma previa al evento depresivo (Zimmerman M, 2008).

1.5. DIAGNÓSTICO

Del mismo modo que la clínica, los criterios diagnósticos para la DPP son los mismos que para la depresión mayor, evaluándose durante los 12 meses posteriores al parto, sin embargo, no se trata de un nuevo diagnóstico en el DSM-V, viéndose acompañado de los términos “periparto” o “postnatal”.

Por otra parte, sí que se hace uso de la Escala de Depresión Posparto de Edimburgo (Cox J.L, 1987) para la evaluación de la DPP. En esta se incluyen diez preguntas que valoran el estado anímico de la mujer a las 4 semanas del parto para la detección precoz de la patología. A destacar claramente que no debe anteponerse al juicio clínico, y que se debe evaluar la sintomatología y evolución de la paciente bajo el criterio médico.

1.6. TRATAMIENTO

El manejo de la DPP variará en función de la gravedad del cuadro (leve o moderada-grave) y deberá individualizarse, teniendo en cuenta la multifactorialidad de esta patología, a cada mujer.

Sin duda, la intervención fundamental es la psicoterapia, dado que es la que mayor evidencia posee de resultados favorables (en especial TCC o interpersonal). Pese a que es el primer escalón terapéutico, no está al alcance de todas las mujeres por lo que, en ocasiones, en la práctica clínica surge la necesidad de recurrir al siguiente escalón; el tratamiento farmacológico.

Sin tener en cuenta la psicoterapia, la primera línea de tratamiento son los ISRS. No obstante, en 2019 en Estados Unidos se aprobó el primer fármaco específico para DPP; la brexanolona. La zuranolona, también comercializada recientemente, tiene un mecanismo de acción similar.

Expondremos a continuación las principales características de los dos grupos de fármacos.

1.6.1 ISRS

Los ISRS se usan en depresión moderada-grave, así como en ansiedad, preferiblemente en monoterapia. Si la mujer ya ha tomado alguno de ellos previamente y ha respondido bien se prefiere dar el mismo, mientras que si es necesario darlo por primera vez en el periodo posparto, se prefiere la sertralina por ser la más segura y eficaz durante el embarazo y la lactancia.

La acción principal de los ISRS (Krishnan V, 2008) consiste en aumentar la cantidad de serotonina en el cerebro mediante diversos mecanismos de acción. Entre estos cabe destacar la inhibición selectiva de los transportadores de serotonina (SERT), de forma que bloquean la recaptación de esta a la neurona que la segrega. Este proceso aumenta la disponibilidad de

serotonina en el espacio sináptico, lo cual favorece la unión a la neurona receptora. El proceso restablece la regulación de la serotonina en áreas importantes del cerebro como son el hipocampo y la corteza prefrontal, encargadas de mediar en la emoción, el comportamiento y el estado psicológico. Este mecanismo es importante dado que este proceso tiene efectos beneficiosos sobre el estado de ánimo, la ansiedad y el estrés, de forma que puede reducir la tristeza y aumentar el bienestar general.

Algunos ejemplos de este grupo de fármacos, aparte de la sertralina ya mencionada, son la fluoxetina, el citalopram, el escitalopram y la paroxetina.

También resulta relevante destacar los posibles efectos adversos puesto que su aparición es muy común, aunque son bien tolerados. Suelen presentarse en forma de náuseas, insomnio o somnolencia, aumento o pérdida de peso, disminución del deseo sexual, xerostomía y dolores de cabeza.

Para finalizar, algunas claves a destacar de estos fármacos por su perfil y su mecanismo de acción son: el tiempo de espera hasta el inicio de su efecto entre 2 y 4 semanas, el riesgo de abstinencia si el tratamiento es retirado de forma repentina y los efectos adversos, que aunque son poco frecuentes, requieren supervisión principalmente al inicio del tratamiento, como las ideas suicidas.

El uso de antidepresivos se ve justificado por los siguientes cambios bioquímicos: en la depresión mayor encontramos un incremento de la actividad de la monoamina oxidasa (MAO), que se encarga de degradar proteínas como la serotonina, por lo que su mayor actividad supone un descenso de este neurotransmisor favoreciendo el desarrollo de la depresión.

Del mismo modo, hay menores concentraciones de BDNF, una proteína que favorece el crecimiento y plasticidad neuronal, por lo que una menor cantidad de esta también se asocia a la depresión.

Finalmente, los niveles de glutamato son cambiantes, y dado que este tiene un papel fundamental en la comunicación entre neuronas, esta fluctuación también puede afectar a la función cerebral normal e incrementar el riesgo de depresión.

Respecto a la lactancia materna, debido a que son fármacos liposolubles, pueden atravesar tanto la barrera placentaria como hacia la leche materna, aún así, por lo general los niveles en leche materna son bajos. Cabe destacar la importancia de la sertralina y la fluoxetina debido a su perfil de seguridad y su baja interferencia en la producción de leche así como su baja asociación con efectos secundarios en el bebé. De forma comparativa, la fluoxetina tiene una vida media más prolongada, considerándose así más segura y recomendada la sertralina.

1.6.2 ZURANOLONA

La alopregnanolona es un metabolito de la progesterona; un esteroide neuroactivo y modulador de los receptores GABA-A que se mantiene en niveles elevados en sangre durante todo el embarazo y disminuye bruscamente después del parto (*Kutsyr O, 2024*).

La zuranolona (formulación oral de la alopregnanolona) actúa sobre los receptores GABA sinápticos y postsinápticos. En comparación con la brexanolona (formulación intravenosa), presenta una biodisponibilidad oral mayor y una mayor vida media. Además, su inicio de acción es rápido, lo que le da una clara ventaja frente a los ISRS que tardan varias semanas en hacer

efecto. La zuranolona está presente en niveles bajos en la leche materna, aunque no hay datos concluyentes sobre los efectos en el lactante.

En un estudio realizado en 14 mujeres lactantes sanas tratadas con 30 mg/d de zuranolona durante 5 días, en el último día, la dosis infantil relativa máxima fue <1%. Las concentraciones en la leche materna tras 4-6 días desde la última dosis se encontraban por debajo del límite cuantificable (*E-Lactancia, 2023*).

Los efectos secundarios más comunes incluyen somnolencia, mareos, diarrea, fatiga, nasofaringitis e infección del tracto urinario, entre otros. Además, puede causar pensamientos y comportamientos suicidas, así como toxicidad fetal, por lo que se recomienda la utilización de métodos anticonceptivos eficaces durante el curso del tratamiento y hasta una semana después de su finalización (*Kutsyr O; 2024*).

1.7. JUSTIFICACIÓN

La DPP es una patología que está infradiagnosticada e infratratada, las mujeres que la padecen se encuentran en una situación de estigmatización y vulnerabilidad que les dificulta pedir ayuda, y el personal sanitario que las atiende no está especialmente formado en este ámbito. No son pocas las consecuencias que se derivan de sufrir esta patología; entre ellas destacamos el riesgo para la vida de la madre y el recién nacido, un vínculo desadaptativo entre estos y otras consecuencias a largo plazo que incluyen psicopatología, discapacidad intelectual y desarrollo anormal en el niño (*Stein A, 2014; Slomian J, 2019; Tikotzky L, 2016; Nakano, 2019*).

Por otro lado, la población gestante se caracteriza por las dificultades que presenta su análisis; debido a sus características intrínsecas, se prestan menos a ser objeto de estudio limitando la calidad y cantidad de evidencia disponible. Si además se trata de usar fármacos, es aún más difícil encontrar sujetos de experimentación, por lo que la evidencia con la que se recomiendan ciertos tratamientos es débil.

Es importante remarcar que un diagnóstico temprano y un tratamiento adecuado mejora la calidad de vida de estas mujeres y reduce las consecuencias fatales que derivan de esta patología (la DPP es la principal causa de suicidio materno), pero no existe un manejo farmacológico que demuestre claramente superioridad con respecto al resto, por lo que se individualiza el tratamiento en cada caso según considere el médico responsable. Consideramos que puede resultar relevante hacer una revisión del tratamiento farmacológico clásico y de las nuevas líneas terapéuticas.

De esta situación de desamparo y ante la aparición de nuevas estrategias terapéuticas disponibles, nace nuestro interés por evaluar nuevas soluciones.

1.8. OBJETIVO

El objetivo principal de este análisis es evaluar la eficacia de diferentes fármacos para mejorar la sintomatología de DPP.

Como objetivos secundarios valoraremos la remisión completa de la depresión con el tratamiento y la aparición de efectos adversos significativos.

La pregunta PICO que sirve de guía para este estudio es la siguiente:

¿El tratamiento farmacológico mejora la depresión posparto en mujeres con DPP respecto al tratamiento con placebo y/o psicoterapia?

PICO	
Población	Mujeres con DPP
Intervención	Tratamiento farmacológico con zuranolona o ISRS
Comparación	Placebo +/- psicoterapia
Outcome	Mejoría en escalas o remisión

2. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Se realizará una búsqueda en las bases de datos PubMed y Cochrane.

Los criterios de búsqueda iniciales para las dos bases de datos que posteriormente exponemos son:

- (postpartum depression*) AND (zuranolone)
- (postpartum depression*) AND (ssri)
- (postpartum depression*) AND ((zuranolone) OR (ssri))

En PubMed hacemos uso de la herramienta "Clinical Queries" aplicando el filtro "Therapy" y el tamaño de búsqueda amplio ("Broad"), introduciendo los términos de búsqueda y aplicando los filtros explicados más adelante.

Por otra parte, en la base de datos Cochrane, se escoge la opción "Búsqueda avanzada", en el Registro de datos CENTRAL y a partir de los términos de búsqueda, se aplican los filtros explicados a continuación.

Las estrategias de búsqueda dirigida utilizadas en las diferentes bases de datos son las siguientes:

En PubMed:

ZURANOLONA: (("depression, postpartum"[MeSH Terms] OR ("depression"[All Fields] AND "postpartum"[All Fields]) OR "postpartum depression"[All Fields] OR ("postpartum"[All Fields] AND "depression"[All Fields])) AND ("zuranolone"[Supplementary Concept] OR "zuranolone"[All Fields]) AND (("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])) AND ((y_5[Filter]) AND

(clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomizedcontrolledtrial[Filter] OR review[Filter] OR systematicreview[Filter]))

ISRS: *((("depression, postpartum"[MeSH Terms] OR ("depression"[All Fields] AND "postpartum"[All Fields]) OR "postpartum depression"[All Fields] OR ("postpartum"[All Fields] AND "depression"[All Fields])) AND "ssri"[All Fields] AND (("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])) AND (y_5[Filter]) AND (clinicaltrial[Filter] OR meta-analysis[Filter] OR randomized controlled trial[Filter] OR review[Filter] OR systematic review[Filter]))*

BÚSQUEDA CONJUNTA: *((("depression, postpartum"[MeSH Terms] OR ("depression"[All Fields] AND "postpartum"[All Fields]) OR "postpartum depression"[All Fields] OR ("postpartum"[All Fields] AND "depression"[All Fields])) AND "ssri"[All Fields] AND ("zuranolone"[Supplementary Concept] OR "zuranolone"[All Fields]) AND (("clinical"[Title/Abstract] AND "trial"[Title/Abstract]) OR "clinical trials as topic"[MeSH Terms] OR "clinical trial"[Publication Type] OR "random*"[Title/Abstract] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "therapeutic use"[MeSH Subheading])) AND (y_5[Filter]))*

En Cochrane:

ZURANOLONA: Search Name: *postpartum depression in Título Resumen Palabra clave AND zuranolone in Título Resumen Palabra clave OR ssri in Título Resumen Palabra clave (Word variations have been searched)*

Last Saved: 26/11/2024 20:01:47

ID Search

#1 *postpartum depression:ti,ab,kw AND zuranolone:ti,ab,kw OR ssri:ti,ab,kw con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2019 y Nov 2024, en Revisiones Cochrane, Ensayos, Respuestas Clínicas (Se han buscado variaciones de la palabra)*

ISRS: Search Name: *postpartum depression in Título Resumen Palabra clave AND ssri in Título Resumen Palabra clave (Word variations have been searched)*

Last Saved: 26/11/2024 20:00:30

ID Search

#1 *postpartum depression:ti,ab,kw AND ssri:ti,ab,kw con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Jan 2019 y Nov 2024, en Revisiones Cochrane, Ensayos, Respuestas Clínicas (Se han buscado variaciones de la palabra)*

BÚSQUEDA CONJUNTA: Search Name: *(postpartum depression) AND ((zuranolone) OR (ssri)) in Título Resumen Palabra clave (Word variations have been searched)*

Last Saved: 26/11/2024 20:09:56

ID Search

#1 *(postpartum depression) AND ((zuranolone) OR (ssri)):ti,ab,kw con fecha de publicación en la Biblioteca Cochrane Entre Nov 2019 y Nov 2024, en Revisiones Cochrane, Ensayos, Respuestas Clínicas (Se han buscado variaciones de la palabra)*

Para estos criterios, aplicamos los filtros:

- Publicados en los últimos 5 años.
- Tipo de estudio: Ensayo clínico, MA, Ensayo controlado aleatorizado, Revisión Sistemática (RS).
- Se asumen los estudios publicados en español e inglés.

2.2. PROCESO DE SELECCIÓN

2.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Tipo de publicación

- Se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados, metaanálisis y revisiones sistemáticas.
- Fecha de publicación durante los últimos 5 años
- Idioma de publicación: inglés o español o catalán

Población

- Realizados en mujeres diagnosticadas de DPP

Tipo de intervención

- Se incluyeron las publicaciones que versan del tratamiento farmacológico, en concreto: zuranolona contra placebo y el grupo de ISRS contra placebo o psicoterapia.

Tipo de resultado

- Remisión o una mejoría significativa de la clínica de la patología (basado en escalas validadas, mejoría de síntomas concretos, mejoría subjetiva de la paciente).

2.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluirán los estudios si:

- Presentan duplicidad
- Publicados en idiomas que no sean español, inglés
- Publicados hace más de cinco años
- Las publicaciones que no informan de un estudio, como por ejemplo los artículos de opinión, los editoriales, los estudios de casos individuales
- Publicaciones que no evalúen la eficacia de los fármacos mencionados en criterios de inclusión
- Aquellos estudios que se basen en mujeres que no se encuentran en periodo posparto o que no han sido diagnosticadas de depresión o menores de 18 años

2.3. RECOPIACIÓN DE DATOS

Inicialmente, se realiza una lectura por título y abstract que permite descartar varias publicaciones que no cumplen criterios de inclusión. En un segundo término se hace una lectura completa de aquellos que ofrecen dudas antes de proceder a la selección definitiva.

Posteriormente, se hace una lectura comprensiva de cada uno para extraer los datos directamente del texto, así como de tablas y anexos. En caso de no presentar los datos requeridos, se contactará con el autor para obtenerlos y, si no suministra los datos, se descartará el artículo.

Los datos extraídos se introducirán en tablas de Microsoft Excel para poder trabajar de forma más efectiva. Se harán tablas con la información del seguimiento, las tasas de remisión, la puntuación según escalas y los efectos adversos.

2.4. ESTUDIO Y VALORACIÓN DEL RIESGO DE SESGO

Se definen los sesgos como desviaciones sistemáticas que afectan la validez de los resultados o conclusiones de un estudio, que pueden surgir por errores en el diseño, en la conducción o en la interpretación de los estudios. Pueden generar sobreestimaciones o subestimaciones del efecto real de una intervención, por lo que es crucial identificarlos y evaluarlos adecuadamente para garantizar la precisión y la fiabilidad de los resultados. En Anexos aparece la *Tabla 1* explicativa de los diferentes tipos de sesgos, extraída de la herramienta de Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos aleatorizados.

En nuestro estudio, el riesgo de sesgo será evaluado enfocándonos en 5 dominios, siguiendo la tabla 2 adjunta en Anexos. Dos revisoras realizarán las evaluaciones de forma independiente; las discrepancias se resolverán mediante su discusión con el resto del equipo. Las evaluaciones serán registradas en una hoja de cálculo compartida y posteriormente se visualizarán en una figura estilo Cochrane (*traffic lights plot*) de forma que se pueda determinar si presentan un riesgo bajo, incierto o alto para cada tipo de sesgo.

2.5. EVALUACIÓN DE LA CERTEZA

Niveles de evidencia	
1++	MA, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos de alta calidad con muy poco riesgo de sesgo.
1+	MA, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos bien realizados con poco riesgo de sesgo.
1-	MA, RS de ensayos clínicos o ensayos clínicos con alto riesgo de sesgo.
2++	RS de estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas de alta calidad, estudios de cohortes o de casos y controles de pruebas diagnósticas de alta calidad con riesgo muy bajo de sesgo y con alta probabilidad de establecer una relación causal.
2+	Estudios de cohortes o de casos y controles o estudios de pruebas diagnósticas bien realizadas con bajo riesgo de sesgo y con una moderada probabilidad de establecer una relación causal.
2-	Estudios de cohortes o de casos y controles con alto riesgo de sesgo.
3	Estudios no analíticos, como informes de casos y series de casos.
4	Opinión de expertos.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2025). SIGN 50 A guideline developer's handbook.

Los criterios de exclusión de este MA incluyen las revisiones bibliográficas, los estudios de cohortes, casos y controles y estudios no analíticos, por lo que todos nuestros estudios finalmente tendrán una puntuación SIGN de 1- o superior.

En cuanto a los grados de recomendación usaremos un sistema también propuesto por las guías SIGN que clasifica la fuerza de las recomendaciones de la A a la D.

Fuerza de las recomendaciones	
A	Al menos un MA, RS de ECA, o ECA de nivel 1++, directamente aplicables a la población diana, o evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 1+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados.
B	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2++, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 1++ o 1+.
C	Evidencia suficiente derivada de estudios de nivel 2+, directamente aplicable a la población diana y que demuestren consistencia global en los resultados. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2++.
D	Evidencia de nivel 3 o 4. Evidencia extrapolada de estudios de nivel 2+.

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). (2025). SIGN 50 A guideline developer's handbook.

2.6. ANÁLISIS ESTADÍSTICO/MÉTODO ESTADÍSTICO

Para evaluar el objetivo principal de este estudio; la mejoría de las pacientes en escalas, se usará la diferencia estandarizada de la media (DEM), una medida estadística que permite comparar variables continuas de dos grupos en una escala común, midiendo la magnitud de la diferencia entre las medias de los grupos. El modelo de efectos aleatorios de Simonian-Laird (Cohen), es el idóneo cuando se espera heterogeneidad entre los estudios incluidos y de tamaño pequeño o diverso. Gracias a este modelo, se asume que los estudios estiman efectos distintos que varían alrededor de un efecto promedio, al tener en cuenta esta variabilidad entre estudios, el modelo DL dará IC más amplios. Si por el contrario los estudios resultasen ser más homogéneos, se podría usar el modelo de efectos fijos.

Para llevarlo a cabo, se hará uso de “Calculadora para metaanálisis”, un conjunto de libros de Excel de Critical Appraisal Skills Programme Español (CASPe). Se escogerá el libro de trabajo que resulte más adecuado a los estudios, “DEM_{Cohen}-DL” en caso de efectos aleatorios o “DEM_{Cohen}” en caso de efectos fijos. Se crearán tantos libros de trabajo como sean necesarios para valorar ambos grupos de fármacos estudiados por separado y uno en conjunto. De este análisis se obtendrán datos de cada estudio por separado: la DEM con su IC al 95% correspondiente, el nivel de significación, así como el peso en % en el total de estudios. Una vez extraídos estos valores individuales, se combinarán estadísticamente mediante el metaanálisis. Es entonces cuando se obtiene una DEM global con su IC 95% y sus valores de significación. Otros valores que resulta importante analizar son los que aportan datos acerca del grado de heterogeneidad.

Para analizar los objetivos secundarios del estudio, es decir, Remisión y Efectos Adversos (EA), al ser ambas variables dicotómicas, se analizarán Odds Ratio (OR) (Hazard Ratio (HR) en el caso de los EA).

Para ello, se hará uso de “Meta-Essentials”, un conjunto de libros de trabajo de Excel para metaanálisis del Erasmus Reserch Institute of Management. Dentro de estos libros, se trabajará con “Differences between independant groups - binary data”. Se crearán tantos libros de trabajo como sea necesario para analizar cada variable por separado. En uno se valorarán los datos de

remisión, incluyendo estudios con ambos fármacos de forma conjunta y luego analizándolos por subgrupos. En el resto, se analizarán los datos de los EA más repetidos. De estos análisis se obtienen los siguientes datos de cada estudio por separado: la OR con su IC al 95% correspondiente, así como el peso en % en el total de estudios. Una vez extraídos estos valores individuales, se combinarán estadísticamente mediante el metaanálisis, es entonces cuando se obtiene la OR global con su IC 95%, sus valores de significación y los niveles de heterogeneidad.

Por último, se hará uso de la aplicación “Review Management 2.4” de la Cochrane Library para generar los diagramas de bosque (*forest plot*) correspondientes.

3. RESULTADOS

3.1. SELECCIÓN DE ESTUDIOS

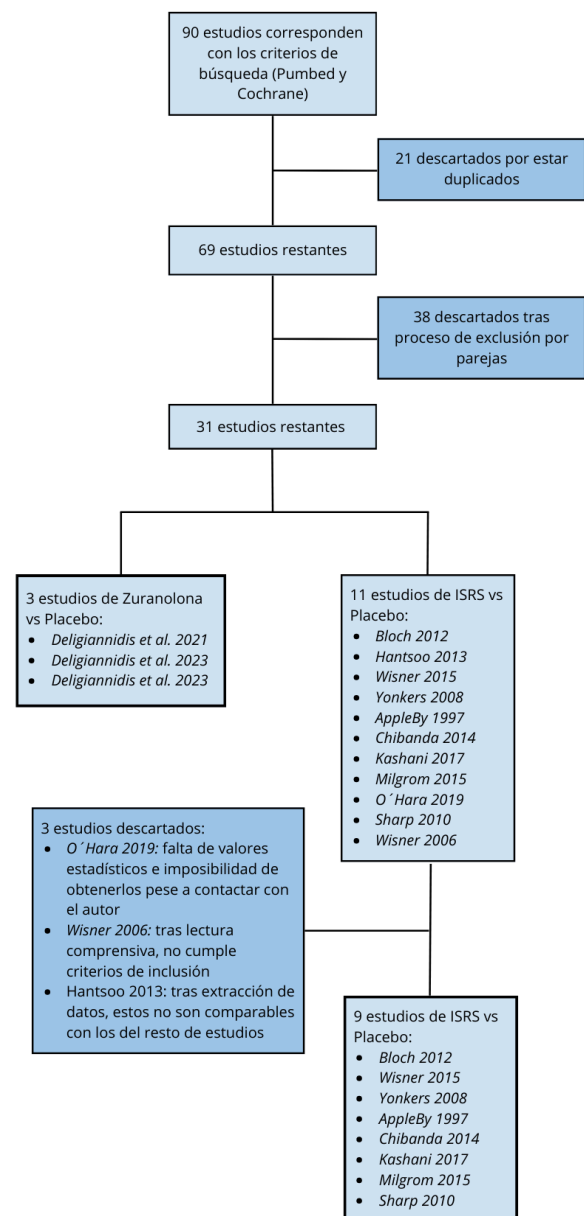
Se realizó una búsqueda en las bases PubMed y Cochrane en noviembre del 2024 bajo la estrategia de búsqueda explicada anteriormente.

En la base de datos PubMed se encontraron un total de 50 estudios, mientras que en Cochrane 63.

Una vez completado el proceso de búsqueda, se comprobó que los estudios no estuviesen publicados en ambas bases de datos, resultando así un total de 90 estudios en la primera búsqueda y selección.

- DPP y zuranolona: 55 resultados
- DPP e ISRS: 13 resultados
- DPP y zuranolona o ISRS: 22 resultados

Posteriormente, se hizo una revisión de la duplicidad en la que se descartaron 21 artículos, dejando 69 estudios. En la siguiente selección se hizo una revisión por pares, leyendo una pareja 34 artículos y la otra los 35 restantes. La lectura se realizó por título y abstract, aceptando aquellos que fuesen en la línea del objetivo de nuestro estudio. De entre estos, se aceptaron 32, se descartaron 27 y 10 se revisaron por un miembro de la otra pareja por discordancia, de los cuales se aceptaron 2 y se rechazaron 8. Finalmente, tras este proceso de descarte, se obtuvieron 31 estudios.



En la última selección se comprobó que aquellos estudios contenidos en MA o RS no estuviesen incluidos individualmente en la búsqueda. Tras esta comprobación, se incluyeron de forma definitiva 3 artículos sobre zuranolona y, por otra parte, 11 estudios sobre ISRS. Al realizar la lectura comprensiva para la extracción de datos, se descartaron 3 estudios del grupo ISRS, contando finalmente con un total de 11 estudios para nuestro MA.

Los estudios incluidos en el MA son:

1. **Deligiannidis et al 2021.** Ensayo en fase 3 que evalúa la eficacia de la zuranolona vs placebo a partir del cambio de puntuación en la escala HAMD-17, analiza otros efectos y valora la seguridad y tolerabilidad en mujeres con DPP durante 6 semanas.
2. **Deligiannidis et al 2023.** Ensayo en fase 3 que evalúa la eficacia de la zuranolona vs. placebo así como su seguridad en mujeres con DPP de entre 18 y 45 años mediante la escala HAMD-17 durante 45 días tras inicio del tratamiento.
3. **Deligiannidis et al 2023*.** Ensayo en fase 3 que evalúa el efecto de la zuranolona vs. placebo en insomnio y ansiedad en mujeres con DPP entre 18 y 45 años a partir de escalas específicas durante 45 días tras el inicio del tratamiento.
4. **Bloch 2012.** Ensayo clínico aleatorizado que evalúa la eficacia de la sertralina vs placebo en mujeres con DPP entre 18 y 14 años a partir de la escala MADRS durante 8 semanas.
5. **Wisner 2015.** Ensayo clínico aleatorizado que evalúa la eficacia de la sertralina vs estradiol vs placebo en mujeres con DPP a partir de la escala SIGH-ADS29 durante 8 semanas.
6. **Yonkers 2008.** Ensayo clínico aleatorizado que evalúa la eficacia de la paroxetina vs placebo en mujeres con DPP de entre 18 y 45 años durante 8 semanas.
7. **Appleby 1997.** Ensayo clínico aleatorizado que evalúa la eficacia de la fluoxetina vs placebo en mujeres con DPP a partir de la escala EPDS durante 12 semanas.
8. **Chibanda 2014.** Ensayo clínico aleatorizado que evalúa la eficacia de la amitriptilina vs placebo en mujeres con DPP a partir de la escala EPDS durante 6 semanas.
9. **Kashani 2017.** Ensayo clínico aleatorizado que evalúa la eficacia de la fluoxetina vs azafrán vs placebo en el tratamiento para la DPP a partir de la escala Hamilton en mujeres de entre 18 a 45 años durante 6 semanas.
10. **Milgrom 2015.** Ensayo clínico aleatorizado que evalúa la eficacia de sertralina vs placebo vs sertralina + psicoterapia en mujeres con DPP a partir de la escala EPDS durante 24 semanas.
11. **Sharp 2010.** Ensayo clínico aleatorizado pragmático que evalúa la eficacia de antidepresivos vs placebo e intervención psicosocial en mujeres con DPP a partir de la escala EPDS durante 18 semanas.

3.2. RIESGO DE SESGO EN LOS ESTUDIOS INCLUIDOS

A continuación se muestra la evaluación del riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos en esta revisión.

El código de colores se interpreta de la siguiente manera:

- **Bajo riesgo de sesgo:** el sesgo, si es que está presente, es poco probable que altere los resultados.
- **Riesgo de sesgo poco claro:** existe un riesgo de sesgo que genera algunas dudas sobre los resultados.
- **Alto riesgo de sesgo:** el sesgo puede alterar seriamente los resultados.

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
AppleBy 1997	+	+	+	+	?	+	?
Bloch 2012	?	?	+	+	+	?	?
Chibanda 2014	+	+	-	+	-	?	?
Deligiannidis 2021	+	+	+	+	+	?	?
Deligiannidis 2023	+	+	+	?	+	?	?
Deligiannidis 2023*	+	+	+	?	+	?	?
Kashani 2017	+	+	+	+	+	?	?
Milgrom 2015	?	?	+	+	?	+	?
Sharp 2010	+	+	-	?	+	?	?
Wisner 2015	+	+	-	+	+	?	?
Yonkers 2008	+	+	?	+	-	?	?

+ Bajo riesgo de sesgo
 ? Riesgo de sesgo poco claro
 - Alto riesgo de sesgo

Para comentar la tabla, lo haremos por columnas:

1. **Sesgo de selección:** aunque la mayoría de los estudios excluyen a mujeres con comorbilidad psiquiátrica grave, mujeres lactantes, etc; las características de partida (etnia, edad, antecedentes de depresión...) de las mujeres entre el grupo experimental y el placebo están bien repartidas y en la mayoría de los ensayos explicadas con mucho detenimiento. En cambio, dos de ellos los hemos clasificado de riesgo poco claro o intermedio; el caso de Bloch 2012 y de Milgrom 2015; a pesar de lo ya comentado, son estudios con 'n' muy bajas (42 y 45 respectivamente) lo que limita la generalización de los resultados obtenidos.
2. **Sesgo de desarrollo:** los estudios marcados de color rojo corresponden a aquellos en los que no se realizó doble ciego. En el ensayo de Wisner, pese a sí ser doble ciego, hemos decidido clasificar como '*alto riesgo*' porque el monitoreo y la variabilidad de la dosificación del fármaco estudiado durante el experimento, es muy probable que haya influido en los resultados. En cuanto al Yonkers, lo hemos clasificado como '*poco claro*' porque en el estudio se explica que hubo mucha diferencia en la frecuencia de las visitas con los profesionales durante el seguimiento y esto pudo haber influido en los resultados a favor del placebo.
3. **Sesgo de detección:** en todos los ensayos las evaluaciones fueron cegadas. En ambos ensayos de Deligiannidis 2023, las diferencias en cuanto a los efectos adversos entre

grupos pudieron revelar el tratamiento y afectar a la percepción de mejora influenciando las respuestas de los participantes en las encuestas. El único caso en que los evaluadores no estaban cegados es el ensayo Sharp 2010.

4. Sesgo por deserción o pérdida: destacar los dos estudios que hemos clasificado como '*alto riesgo*'; en el caso de Yonkers 2008, la tasa de abandono es elevadísima (56%); solo 31 de las 70 mujeres completaron las 8 semanas de tratamiento; las causas reportadas por orden de frecuencia: falta de eficacia > EA > pérdida de seguimiento > decisión personal. En el ensayo Chibanda 2014, la tasa de abandono en el grupo de experimentación fue del 21% y en el grupo placebo del 10%, pese a no ser porcentajes muy elevados, hemos de tener en cuenta que la n inicial total no era muy grande (64) por lo que esta tasa de abandono creemos que sí sesgaría los resultados de forma considerable. En el caso de AppleBy, pese a que la tasa de abandono es elevada (30%), se usó un método (ITT) para mitigar su impacto; aún así, las razones por las que las mujeres abandonaron el tratamiento pudieron afectar al resultado (abandonaron las que peor respuesta presentaban al fármaco). Por último, en el ensayo Milgrom 2015, un 30% de las participantes del grupo de fármaco no iniciaron el tratamiento (lo que sugiere una posible preferencia por terapias no farmacológicas). Aunque se analizaron los resultados por ITT, la tasa de abandono pudo haber afectado a la interpretación de los datos.
5. Sesgo de notificación: en este caso, la gran mayoría de los ensayos los hemos clasificado como '*poco claro*', en algunos no hay un grupo placebo como tal (los pacientes que no reciben fármaco reciben terapia psicológica), no se analizan correctamente los efectos adversos y su repercusión en el abandono del tratamiento, la gran mayoría están financiados por la industria farmacéutica y ponen mucho énfasis en los beneficios de los fármacos con poca discusión sobre la seguridad de estos y sus efectos a largo plazo.

Todos estos sesgos están comentados y citados de manera más detallada en el punto 7.3 de Anexos.

3.3. RESULTADOS DE ESTUDIOS INCLUIDOS

A continuación se redactan las síntesis de cada uno de los ensayos clínicos incluidos; en el punto 7.4 de Anexos, se adjuntan tablas resumen de los estudios de forma más detallada.

1. Deligiannidis 2021

Resumen

Este estudio es un ensayo clínico en fase 3, doble ciego, aleatorizado y ambulatorio realizado entre enero de 2018 y diciembre de 2018 en 27 centros de EEUU. Tiene como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la zuranolona. El análisis se hizo bajo el principio de intención de tratar.

Participaron 153 mujeres con DPP diagnosticada y puntuación ≥ 26 en la escala HAMD-17 (de las cuales acabaron el estudio 148; el 98.7%). Estas mujeres fueron aleatorizadas en proporción 1:1 en dos grupos:

- Placebo
- Tratamiento farmacológico con zuranolona 30 mg administrada vía oral cada noche durante 2 semanas

El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en la puntuación de la escala HAMD-17 al día 15 entre ambos grupos.

Los criterios secundarios evalúan cambios en la misma escala pero en otros puntos temporales (día 3, día 45...), tasa de respuesta y remisión, la puntuación en otras escalas (MADRS, HAM-A)... Así como un análisis de la seguridad evaluando los EA.

Los resultados indican que la zuranolona mostró una mejoría significativa en la puntuación al día 15 frente a placebo; esta diferencia se pudo observar desde el día 3 hasta el día 45. Otros beneficios que se observaron fueron unas tasas de respuesta y remisión estadísticamente significativas ($p=0.005$ y $p=0.01$).

En cuanto al análisis de la seguridad, una paciente en cada grupo presentó un EA grave (estado confusional en el grupo de zuranolona y pancreatitis en el placebo) y en el grupo de la zuranolona, una mujer interrumpió el tratamiento debido a un EA.

En conclusión, la zuranolona mejoró significativamente los síntomas principales de depresión en las mujeres con DPP y fue generalmente bien tolerada. Estos resultados respaldan el futuro de este fármaco como tratamiento para esta patología.

Análisis

Según los sesgos clasificados a partir de la herramienta de Cochrane (selección, desarrollo, detección, deserción y notificación), presenta un bajo riesgo de sesgo en lo que respecta a la selección, desarrollo, detección y deserción; mientras que al estar financiado por la industria farmacéutica y enfatizar mucho en los beneficios de los fármacos con poca discusión sobre la seguridad de estos y sus efectos a largo plazo, hemos considerado el sesgo de notificación como 'poco claro'.

Por otra parte, la calidad de la evidencia del estudio es de **1+** ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de establecer asociación causal.

2. Deligiannidis 2023

Resumen

Este estudio es un ensayo clínico en fase 3, doble ciego, aleatorizado. Tiene como objetivo evaluar la eficacia y la seguridad de la zuranolona.

Participaron 196 mujeres con DPP diagnosticada y puntuación ≥ 26 en la escala HAMD-17 (de las cuales acabaron el estudio 170; el 86.7%). Estas mujeres fueron aleatorizadas en proporción 1:1 en dos grupos:

- Placebo
- Tratamiento farmacológico con zuranolona 50 mg administrada vía oral cada noche junto a alimentos ricos en grasa durante 14 días

El criterio de valoración principal fue la diferencia en la puntuación en la escala HAMD-17 basal a la puntuación en el día 15 entre ambos grupos.

Los criterios secundarios evalúan cambios en la misma escala pero en otros puntos temporales (día 3, día 28, día 45...), tasa de respuesta y remisión, la puntuación en otras escalas (MADRS, CGI-I, EPDS...), así como un análisis de la seguridad evaluando los EA.

Los resultados indican que la zuranolona mostró una mejoría significativa en la puntuación en la escala HAMD17 al día 15 frente a placebo; esta diferencia se pudo observar desde el día 3 hasta el día 45. Otros beneficios que se observaron fueron unas tasas de respuesta y remisión estadísticamente significativas ($p=0.005$ y $p=0.01$).

En cuanto al análisis de la seguridad, los EA más comunes en el grupo de la zuranolona fueron: somnolencia, mareo y sedación. No se observaron casos de pérdida de conciencia, síntomas de abstinencia ni aumento de ideación o conducta suicida. En cuanto a las consecuencias de estos EA para el estudio, en el grupo de la zuranolona, cuatro mujeres interrumpieron el tratamiento debido a estos mientras que en el grupo del placebo solo dos.

En conclusión, la zuranolona demostró mejoras significativas en los síntomas depresivos y fue generalmente bien tolerada, lo que respalda su potencial como tratamiento oral, rápido y novedoso para la DPP.

Análisis

Según los sesgos clasificados a partir de la herramienta de Cochrane (selección, desarrollo, detección, deserción y notificación), presenta un bajo riesgo de sesgo en lo que respecta a la selección, desarrollo y deserción; mientras que hemos considerado de riesgo medio o poco claro el de detección y notificación. El primero porque pese a que las evaluaciones fueron cegadas, la diferencia de efectos adversos entre grupos, pudieron revelar el tratamiento a las pacientes y afectar a su percepción de mejoría y por consecuencia a su puntuación en las escalas; el segundo porque, al estar financiado por la industria farmacéutica y enfatizar mucho en los beneficios de los fármacos con poca discusión sobre la seguridad de estos y sus efectos a largo plazo, hemos considerado el sesgo de notificación como 'poco claro'.

Por otra parte, la calidad de la evidencia del estudio es de **1+** ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de establecer asociación causal.

3. Deligiannidis 2023*

Resumen

Este estudio es un ensayo clínico en fase 3, doble ciego, aleatorizado realizado entre enero de 2017 y diciembre de 2018. Tiene como objetivo evaluar si la zuranolona, un modulador alostérico positivo del receptor GABA-A, mejora síntomas de ansiedad, insomnio y depresión en mujeres con DPP severa.

Participaron 150 mujeres con DPP diagnosticada y puntuación ≥ 26 en la escala HAMD-17. Estas mujeres fueron aleatorizadas en proporción 1:1 en dos grupos:

- Placebo
- Tratamiento farmacológico con zuranolona 30 mg administrada vía oral una vez al día junto a alimentos ricos en grasa durante 14 días

El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en la puntuación de la escala HAMD-17 al día 15 entre ambos grupos.

Los criterios secundarios evalúan cambios en la misma escala pero en otros puntos temporales (día 3, día 8, día 21, día 45) y la puntuación en otras escalas (HARS, SF-36v2, MADRS para el insomnio...). Así como un análisis de la seguridad evaluando los EA.

Las tasas de remisión de síntomas de depresión y ansiedad fueron mayores con zuranolona en comparación con placebo ($p < 0.05$) en los días 3, 15 y 45; también fue mayor la remisión sostenida con zuranolona.

Los síntomas de ansiedad (evaluados con subescalas) mejoraron significativamente con la zuranolona. También se observaron beneficios potenciales en el insomnio.

En cuanto al análisis de la seguridad, el evento adverso más común en ambos grupos fue la somnolencia y en el grupo de zuranolona, una mujer interrumpió el tratamiento debido a un EA.

En conclusión, la zuranolona mejoró de forma rápida y sostenida los síntomas de depresión, ansiedad e insomnio en mujeres con DPP, con buena tolerancia y sin necesidad de añadir otros fármacos.

Análisis

Según los sesgos clasificados a partir de la herramienta de Cochrane (selección, desarrollo, detección, deserción y notificación), presenta un bajo riesgo de sesgo en lo que respecta a la selección, desarrollo y deserción; mientras que hemos considerado de riesgo medio o poco claro el de detección y notificación. El primero porque pese a que las evaluaciones fueron cegadas, los EA pudieron revelar el tratamiento a las pacientes y afectar a su percepción de mejoría y por consecuencia a su puntuación en las escalas; el segundo porque, al estar financiado por la industria farmacéutica y enfatizar mucho en los beneficios de los fármacos con poca discusión sobre la seguridad de estos y sus efectos a largo plazo, hemos considerado el sesgo de notificación como 'poco claro'.

Por otra parte, la calidad de la evidencia del estudio es de **1+** ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de establecer asociación causal.

4. Bloch 2012

Resumen

Este estudio es un ensayo aleatorizado doble ciego y controlado por placebo que presenta como objetivo evaluar si añadir sertralina a una psicoterapia psicodinámica vs placebo con psicoterapia psicodinámica, mejora el tratamiento de la DPP. Se realiza en Israel y tiene una duración de 8 semanas en fase cerrada y otras 4 semanas en fase abierta. El estudio se llevó a cabo en 42 mujeres, para las que 20 se incluyen en el grupo de tratamiento y 22 en el grupo placebo.

Los criterios de inclusión incluyen mujeres entre 18 y 45 años que presenten un diagnóstico de DPP según el DSM-IV con inicio de la clínica durante los 2 meses posteriores al parto. Los criterios de exclusión incluyen una puntuación MADRS > 30, ideación suicida, síntomas psicóticos, trastorno bipolar, duración mayor a 6 meses del episodio actual, tratamiento actual con antidepresivos, dos intentos previos fallidos con antidepresivos y enfermedad física mayor o consumo de alcohol o drogas.

Se generó una ratio 1:1 para placebo y sertralina respectivamente asociándolo de forma aleatoria, de manera que los psiquiatras que participan tanto en la intervención como en el

estudio desconocían el grupo de cada paciente. Al primer grupo se administró 25 mg de sertralina durante 1 semana, 50 mg de sertralina por 3 semanas y, bajo criterio del psiquiatra y la evolución, se mantuvieron 50 mg o se incrementó a 100 mg de sertralina las siguientes 4 semanas. El segundo grupo recibió placebo durante 8 semanas. Tras este periodo, las pacientes que alcanzaron remisión continuaron 4 semanas más el estudio en fase abierta, mientras que las demás prosiguieron el régimen de control de la sintomatología.

Asociado al tratamiento o al placebo, se trató con psicoterapia psicodinámica breve dado que es el primer escalón para la enfermedad. Previo a cualquier tratamiento y según la evolución se hizo uso de diversas escalas como MADRS, EPDS, MHI, CGI-S y CGI-I.

El método estadístico para demostrar los resultados y responder al objetivo está llevado a cabo por diferentes variables, principalmente por las escalas de depresión MADRS y EPDS. Por otra parte se evalúan las tasas de respuesta a partir de una reducción en la puntuación de las escalas MADRS/EPDS DE >50%, y finalmente la tasa de remisión con una puntuación MADRS <10 o una puntuación EPDS <7. Para esta comparación se hizo uso de t de Student en las variables independientes y X² en las variables categóricas; por otra parte se hace uso de ANOVA para variables continuas.

En cuanto a los resultados, cabe destacar que 2 pacientes salen del estudio previamente al inicio del tratamiento y solo 33 pacientes finalizan el estudio siendo 17 del grupo placebo y 16 del grupo del tratamiento; aunque no se encuentran grandes diferencias entre las que lo finalizan y las que no. Respecto a la dosis, un total de 8 pacientes aumentaron a 100 mg después de la semana 4 mientras que el resto se mantuvieron en 65 +/- 23.5 mg a las 4 semanas y 67,5 mg +/- 24.5 mg. Los efectos adversos tanto en el grupo de tratamiento como en el de placebo fueron similares, el más grave que sucedió fue en 2 mujeres del grupo de tratamiento que presentaron en la semana 8 un episodio hipomaniáco (tomando una 50 mg y la otra 100 mg).

Respecto a la mejoría en ambos grupos, se observa una mejoría significativa en el tiempo para las puntuaciones de depresión tanto en MADRS como en EPDS, pero sin encontrar una diferencia significativa entre grupos (MADRS p = 0.437, EPDS p = 0.651). Para las tasas de respuesta hay un 55% y un 70% respectivamente en el grupo placebo y en el grupo de tratamiento, de forma que la diferencia no es significativa con una p = 0.33. Finalmente, para las tasas de remisión hay un 50% y un 65% respectivamente para el grupo placebo y el grupo de tratamiento, mostrando unos resultados no significativos con p = 0.34.

En conclusión, la sertralina no mostró un beneficio significativo respecto al placebo en asociación a la psicoterapia psicodinámica breve en mujeres con DPP.

Análisis

Tras la comparación de los grupos asociando a la psicoterapia psicodinámica breve a placebo vs sertralina, se observa una mejora en los dos grupos de forma significativa, pero no se encuentra diferencia entre los mismos. Las posibles causas de esta falta de diferencia son: depresión leve (baja clínica y por eso, baja tasa de mejora), cambios hormonales postparto, baja dosis y muestra muy pequeña.

Según los sesgos clasificados a partir de la herramienta de Cochrane (selección, desarrollo, detección, deserción y notificación), presenta un bajo riesgo de sesgo en lo que respecta al desarrollo, detección y deserción; mientras que la n pequeña y ciertos criterios de exclusión suponen un riesgo de sesgo 'poco claro' en selección, así como el poco desarrollo sobre la falta de efecto de la sertralina y la brevedad sobre la explicación de efectos adversos, también otorgan un riesgo de sesgo 'poco claro' en notificación.

Por otra parte, la calidad de la evidencia del estudio es de **1+** ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo y posible asociación causal.

5. Wisner 2015

Resumen

Se trata de un ensayo aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Tiene tres brazos: estradiol, sertralina y placebo.

Los medicamentos o el placebo se reparten en paquetes con cápsulas y parches (el estradiol es transdérmico), se codifican como "A", "B" o "C" y su dispensación requiere de dos personas para asegurar el ciego de los evaluadores y el psiquiatra que monitoriza que tomen la medicación. Esta estrategia garantizó el mantenimiento del enmascaramiento durante toda la duración del estudio.

Se incluyen mujeres de 18 hasta 40 años en el periodo posparto con al menos dos síntomas de depresión. Se estratifican las asignaciones en seis bloques según la edad corregida del lactante y el porcentaje de tomas de lactancia materna.

El estudio incluye a las mujeres cuyos síntomas comenzaron en las primeras cuatro semanas tras el parto y duraron mínimo dos semanas. Para ser incluidas en el estudio no pueden estar haciendo tratamiento antidepresivo (ya sea farmacológico, psicoterapia, fototerapia, fitoterapia...) y además debían utilizar o estar de acuerdo con empezar a utilizar anticonceptivos no hormonales. También tenían que estar sanas (sin enfermedad grave y perfil lipídico normal).

Se excluyen todas aquellas mujeres con trastorno bipolar, antecedentes de psicosis o abuso de sustancias (<6 meses) y tabaquismo intenso (>10 cigarros/d), aquellas con contraindicación para la administración de estrógenos (antecedentes de evento tromboembólico, cáncer ginecológico...).

Estas mujeres son evaluadas de forma presencial una semana y telefónica la siguiente (cada dos semanas la misma forma de evaluación). Se lleva a cabo mediante la medición de la escala SIGH-ADS29, los EA y los síntomas maníacos. Además, cada 4 semanas se miden las concentraciones séricas de estradiol (inicio-4sem-8sem).

Para el análisis estadístico se aplicaron distintos tests como ANOVA, Kruskal-Wallis o χ^2 (dependiendo de la naturaleza de las variables) y un modelo lineal mixto para analizar las puntuaciones de la SIGH-ADS29. El análisis se realizó por intención de tratar, utilizando la última observación disponible como imputación para los datos que faltan.

De las 85 mujeres incluidas inicialmente, 62 completaron las 8 semanas. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos estradiol, sertralina y placebo en

cuanto a tasas de respuesta (58.6 %, 42.3 % y 63.3 %, respectivamente) ni de remisión (31 %, 26.9 % y 30 %, respectivamente). Sorprende que las concentraciones de estradiol en el grupo tratado con estradiol eran más bajas que aquellas de los grupos tratados con sertralina o placebo. En otros estudios se considera la eficacia clínica del estradiol a partir de 130pg/ml y en el estudio no se alcanzan estas concentraciones ni al final del estudio.

En la discusión los autores teorizan sobre estos resultados dando algunas posibles explicaciones para estas bajas concentraciones: problemas de adhesión del parche, diferencias en la formulación de los parches utilizados en el estudio, la inducción de enzimas hepáticas tras el embarazo y el posible impacto del sobrepeso y la obesidad. Todos estos factores afectan a la absorción y eficacia del estradiol y podrían haber contribuido a la acelerada eliminación o anómala absorción del estrógeno. Otro planteamiento es la supresión de la producción endógena de estradiol causada por las dosis altas de estradiol exógeno, que afectaría a los niveles totales de estradiol, y por consiguiente a los niveles séricos.

Análisis

Según los sesgos clasificados a partir de la herramienta de Cochrane (selección, desarrollo, detección, deserción y notificación) encontramos en este estudio un bajo riesgo de sesgos de selección, desarrollo y deserción.

No obstante, dada la pérdida del 27% de la población de estudio y la falta de los resultados del análisis comparativo entre las cumplidoras y las no cumplidoras que se menciona en el estudio, se considera que el riesgo de sesgo de deserción es alto. Además, pese a analizar por intención de tratar e imputar los datos que faltan, no se realiza un análisis de sensibilidad, lo que no permite evaluar el impacto de las pérdidas sobre los resultados del estudio.

Respecto al sesgo de notificación se presentan los resultados primarios y los efectos adversos de forma clara, pero algunos de los datos secundarios que se mencionan en el diseño no se incluyen en los resultados. Por tanto, se considera omisión de información que puede ser relevante y el riesgo de sesgo es bajo-moderado.

Por otra parte, la calidad de la evidencia del estudio es de **1+** ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo y posible asociación causal.

6. Yonkers 2008

Resumen

Este estudio es un ensayo clínico aleatorizado doble ciego y controlado con placebo que tiene como objetivo evaluar la paroxetina vs placebo como tratamiento en la DPP. Se realiza en Estados Unidos y tiene una duración de 8 semanas. El estudio se llevó a cabo en 70 mujeres, para las que 35 se incluyen en el grupo placebo y 35 en el grupo de tratamiento.

Los criterios de inclusión incluyen mujeres mayores de 18 años que presenten criterios diagnósticos para la DPP con inicio de la clínica durante los 3 meses posteriores al parto, una duración inferior a 9 meses del evento y presentar al menos 16 puntos en la HAMD-17. Se aceptó la participación de mujeres en periodo de lactancia. Los criterios de exclusión incluyen trastorno depresivo mayor previo al parto, ideación suicida con intención, síntomas psicóticos, trastorno bipolar, esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo, embarazo actual, no predispuestas

a la randomización, no pueden asistir a las visitas de tratamiento y abuso de alcohol o drogas en los últimos 6 meses.

Se generó la aleatorización para determinar quienes tomaban paroxetina y quienes placebo mediante un programa informático, y se mantuvo el ciego en los investigadores del estudio. Se administró al grupo de tratamiento, 10 mg de paroxetina durante la semana 1 y 2, 20 mg de paroxetina durante la 3 y la 4 (siempre que no aparecieran EA) y finalmente, se incrementó a 30 mg en la semana 4 y a 40 mg en la semana 6 en las pacientes que tenían una mejora inferior al 30%. El segundo grupo recibió placebo durante 6 semanas.

Las herramientas utilizadas para la valoración de la mejora y/o remisión son la escala HRS-D17, la IDS-SR y la CGI-S y CGI-I. Se evaluaron semanalmente hasta completar las 8 semanas por un ciego a la asignación de tratamiento.

En cuanto al método estadístico, se realizó un análisis de la varianza para las variables continuas, el test Chi cuadrado para las categóricas y la prueba exacta de Fisher cuando la n era inferior a 5; y por otra parte, para probar que la paroxetina es superior al placebo, se realizó un modelo lineal de efectos mixtos con las escalas como variables dependientes y se tuvieron en cuenta factores como el tiempo, pero no fue significativo por lo que no se incluyó en los modelos de análisis finales. Se estudió la remisión, definida como una puntuación <8 en HRS-D17 y la respuesta con 1-2 en la escala CGI de mejora mediante regresión logística; y por otra parte, también se estudiaron predictores de remisión a partir de las características de las pacientes.

En cuanto a los resultados, cabe destacar que solo 31 pacientes finalizaron el estudio y que no presentan diferencias basales significativas entre grupos para la mayoría de escalas, excepto para la IDS-SR.

Respecto a la mejoría, se mide a partir de la escala CGI-S siendo significativa a favor de la paroxetina. Por otra parte la respuesta no resultó ser significativa, mientras que la tasa de remisión sí lo es ya que las pacientes del grupo de paroxetina presentaron un 37% de remisión, mientras que las del grupo placebo, un 15%. Cabe destacar que mediante la escala IDS-SR se determina que sí existe una mejora final entre ambas pero que ya presentaban una diferencia inicial significativa, por lo que es cuestionable. Respecto a los EA, no presentan diferencias significativas.

En conclusión, ambos grupos mejoraron pero la paroxetina presenta una mayor tasa de remisión, aunque en el resto de escalas clínicas no muestran diferencias significativas.

Análisis

Tras la comparación de los grupos, se observa una mejora en los dos grupos pero no es significativa la superioridad de la paroxetina frente al placebo. Es posible que debido al tamaño de muestra reducido y la elevada tasa de abandono, las conclusiones no puedan extrapolarse; por lo que el propio estudio explica que se necesitan estudios de mayor calidad para concluir hechos.

Según los sesgos clasificados a partir de la herramienta de Cochrane (selección, desarrollo, detección, deserción y notificación), presenta un bajo riesgo de sesgo en lo que respecta a selección y detección; mientras que el sesgo de desarrollo, debido a la contradicción en el texto

respecto al ciego de los autores, así como el de notificación, dejan un riesgo 'poco claro'. Finalmente, el sesgo de deserción es alto ya que las pérdidas son elevadas y no explicadas.

Por otra parte, la calidad de la evidencia del estudio es de **1-** ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado con alto riesgo de sesgo y baja asociación causal.

7. Chibanda 2014

Resumen

En este ensayo clínico controlado y aleatorizado se comparan la amitriptilina y la terapia grupal de resolución de problemas en el tratamiento posparto, con un subanálisis enfocado en mujeres VIH+. Se lleva a cabo en Zimbabwe y la intervención dura 6 semanas. Se reclutaron las pacientes en dos clínicas de atención primaria durante sus visitas 6 semanas tras el parto. Las mujeres incluidas se aleatorizaron mediante números generados por ordenador a uno de los dos grupos de intervención: grupo psicoterapia grupal (n = 30) o amitriptilina (n = 28).

Se incluyen mujeres de más de 18 años con diagnóstico de DPP según los criterios del DSM-IV, luego son evaluadas con la escala EPDS y pasan un examen psiquiátrico. Los criterios de exclusión son presentar psicosis, ideación suicida o depresión severa, no residir en la zona del estudio o no poder prestar consentimiento.

La terapia grupal de resolución de problemas fue implementada por "consejeras comunitarias", en sesiones de 60 minutos, dos veces por semana. En total se hacen seis sesiones que abordan síntomas, soluciones prácticas, apoyo mutuo y seguimiento. Las participantes en el grupo de amitriptilina son tratadas por enfermeras con dosis ajustadas progresivamente y seguimiento semanal.

La variable principal es el cambio en la puntuación EPDS a las 6 semanas. Se utilizó estadística descriptiva y pruebas de comparación de medias para analizar los resultados.

Análisis

De las 58 mujeres aleatorizadas, el 85% (n=49) completaron el tratamiento. Las pérdidas fueron más grandes en el grupo farmacoterapia (21%) que en el grupo de terapia grupal (10%).

No se hallaron diferencias significativas entre la escala de Edimburgo medida al inicio del estudio entre ambos grupos, pero tras 6 semanas de tratamiento el grupo de terapia grupal (media = 8.22) mostró una mayor disminución en la puntuación que en el grupo amitriptilina (media = 10.7), siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

En el subanálisis de las pacientes VIH+ no se pusieron de manifiesto diferencias significativas entre la eficacia de la terapia grupal respecto a las mujeres VIH-, por lo que la utilidad de la intervención es independiente de este factor.

En la discusión los autores destacan que la terapia grupal, impartida por personal capacitado, resulta efectiva y mejor aceptada que la terapia farmacológica y puede ser muy útil especialmente en el contexto de un país en vías de desarrollo o ingresos bajos.

Según los sesgos clasificados a partir de la herramienta de Cochrane (selección, desarrollo, detección, deserción y notificación), presenta un bajo riesgo de sesgo en lo que respecta a la selección, detección y notificación. Ni las participantes ni el personal estaban cegados a la intervención, y el grupo de terapia grupal recibió un contacto mucho más intenso que el grupo tratado con amitriptilina. Esto introduce un alto riesgo de sesgo de desarrollo, ya que las diferencias en apoyo y seguimiento pueden haber influido en los resultados. Debido a un 15% de pérdidas sobre una muestra con una n pequeña y poco representativa dadas sus características demográficas, el riesgo de sesgo de deserción es moderado.

Por otra parte, la calidad de la evidencia del estudio es de **1+** ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de establecer asociación causal.

8. Kashani 2017

Resumen

Este estudio es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de grupos paralelos. El objetivo es comparar la eficacia del azafrán vs la fluoxetina en el tratamiento de la DPP leve-moderada. El periodo de seguimiento fueron 6 semanas, y se comparan las mediciones basales y finales de la escala Hamilton de mejoría de síntomas depresivos (HDRS).

El reclutamiento se llevó a cabo en tres hospitales iraníes, y las mujeres incluidas recibían una cápsula de 15g de azafrán (*Crocus sativus*) o 20g de fluoxetina dos veces al día durante 6 semanas.

La asignación de la aleatorización a cada grupo se realizó mediante un tercero independiente, disponiendo las cápsulas correspondientes en sobres sellados y opacos. De esta forma se asegura el ciego tanto de los participantes como de los investigadores y evaluadores del estudio.

Las pacientes son mujeres entre 18 y 45 años diagnosticadas de DPP según el DSM-IV y síntomas de DPP que aseguren una puntuación de <18 puntos en la escala Hamilton (para considerarla leve-moderada). La captación tenía que producirse entre 4 y 12 semanas después del parto.

Los criterios de exclusión incluyen depresión psicótica, ideación suicida y/o infanticida, abuso de sustancias, lactancia materna, enfermedad médica aguda, trastorno bipolar u otros trastornos psiquiátricos del eje I distintos de la DPP.

En cuanto a los resultados, la variable principal del estudio es el cambio en la puntuación de la escala HDRS al inicio y en las semanas 1, 3 y 6. También se miden las tasas de respuesta y remisión (reducción de >50% de la puntuación o puntuación <7 puntos, respectivamente). Además, se extrajo información sobre los efectos adversos mediante un checklist.

El análisis estadístico que se diseñó incluye t test, modelo de medidas repetidas e inferencias para las variables categóricas.

Eran necesarias 34 pacientes por brazo estimando pérdidas del 25%. Por esta razón se aleatorizaron 68 pacientes, que se dividieron en los dos grupos de 34 correspondientes al azafrán y al fármaco. Hubo 4 participantes que pasaron a depresión severa, por lo que fueron excluidas del estudio; de esta forma completaron el estudio 32 mujeres en cada grupo.

Análisis

En cuanto a los resultados, se concluye que el azafrán y la fluoxetina son igualmente efectivos para producir una reducción de la sintomatología depresiva leve-moderada. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a respuesta o remisión entre los dos grupos al final del seguimiento. Los EA fueron notificados en mayor medida por parte de las pacientes del grupo fluoxetina, aunque fueron leves.

Por este motivo, los investigadores creen que el azafrán es una alternativa segura y eficaz para tratar la DPP. No obstante, dada la pequeña muestra y el corto periodo de seguimiento, recomiendan realizar más estudios.

Por otra parte, la calidad de la evidencia del estudio es de **1-** ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado con moderado riesgo de sesgo y moderada probabilidad de establecer asociación causal.

9. AppleBy 1997

Resumen

Este estudio es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado, doble ciego realizado entre mayo de 1993 y febrero de 1995. Tiene como objetivo estudiar la efectividad de la fluoxetina (ISRS) y de la terapia cognitivo-conductual en la DPP.

Participaron 87 mujeres del sur de Manchester (GB) que cumplieran criterios de enfermedad depresiva 6-8 semanas después del parto, de las cuales completaron el estudio 61 (70%). Estas mujeres fueron divididas en 4 grupos:

- Fluoxetina + 1 sesión de TCC
- Fluoxetina + 6 sesiones de TCC
- Placebo + 1 sesión de TCC
- Placebo + 6 sesiones de TCC

Estos grupos se analizaron por separado y en agrupados en total de Fluoxetina y total de placebo. La duración del tratamiento fue de 3 meses.

El criterio de valoración principal fue el cambio desde el inicio en la '*revised clinical interview schedule score*' a la primera, cuarta y duodécima semanas.

Los criterios secundarios evalúan cambios en la puntuación en otras escalas (EPDS, HAMD...).

Se observó una mejoría muy significativa en los cuatro grupos de tratamiento. La mejoría en los sujetos que recibieron fluoxetina fue significativamente mayor que en los que recibieron placebo; así como también hubo una mayor mejoría después de 6 sesiones respecto al grupo de 1 sesión, aunque la interacción entre el asesoramiento y la fluoxetina no fue estadísticamente significativa. Estas diferencias fueron evidentes después de una semana, y la mejoría en todos los grupos fue completa después de cuatro semanas.

En conclusión, tanto la fluoxetina como la TCC son tratamientos eficaces para la depresión no psicótica en las mujeres posparto pero no parece haber ninguna ventaja en recibir ambos. Por lo tanto, la elección del tratamiento puede ser hecha por las propias mujeres.

Análisis

Según los sesgos clasificados a partir de la herramienta de Cochrane (selección, desarrollo, detección, deserción y notificación), presenta un bajo riesgo de sesgo en lo que respecta a la selección, desarrollo, detección y notificación; mientras que se considera el de deserción de riesgo 'poco claro', ya que aunque la tasa de deserción es alta (30%), se utilizó un método para mitigar su impacto. Sin embargo, las razones de abandono pueden haber afectado los resultados, especialmente si las mujeres con peor respuesta fueron las que más abandonaron.

Por otra parte, la calidad de la evidencia del estudio es de **1+** ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de establecer asociación causal.

10. Milgrom 2015

Resumen

Este estudio es un ensayo clínico aleatorizado en tres grupos que fue publicado en 2015. Tiene como objetivo comparar la eficacia de tres tratamientos para la DPP.

- Terapia cognitivo conductual
- Tratamiento farmacológico con ISRS (Sertralina)
- Terapia combinada (terapia cognitivo conductual junto con ISRS)

Se llevó a cabo durante tres años en centros de salud materno-infantil en Melbourne, Australia. Inicialmente, se usó la EPDS para la selección. Participaron 45 mujeres con diagnóstico de DPP, que fueron aleatorizadas en los tres grupos. El tratamiento duró 12 semanas. Durante estos tres meses, las participantes realizaban test (BDI-II) semanalmente para el control de los síntomas depresivos. Además, se midieron los niveles de ansiedad (BAI) y estrés relacionados con ser madre (PSI) al inicio, al final del tratamiento, y a las 24 semanas.

Los resultados mostraron que los tres tratamientos ayudaron a reducir los síntomas de depresión y ansiedad. Sin embargo, la terapia cognitivo conductual como monoterapia fue la más efectiva. Especialmente en las cuatro primeras semanas, logrando una mejora más rápida y duradera. La combinación de terapia y medicación no ofreció beneficios adicionales, y además tuvo menor adherencia por parte de las pacientes.

En conclusión, la terapia cognitivo conductual demostró ser una buena opción en el tratamiento para mujeres con depresión postnatal, especialmente para las madres que prefieren evitar medicación durante la lactancia.

Análisis

Este estudio tiene como posibles limitaciones el tamaño muestral (n=45) que es bastante reducido. Muchas mujeres con DPP rechazan tratamientos, especialmente los farmacológicos, por miedo o desconfianza. Esto hizo que muchas posibles participantes decidieran no formar parte del estudio, lo que pudo haber afectado los resultados.

La calidad de la evidencia del estudio es de **1+** ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado con bajo riesgo de sesgo y moderada probabilidad de establecer asociación causal.

11. Sharp 2010

Resumen

Este estudio publicado en 2010 es un ensayo clínico aleatorizado pragmático, ya que se llevó a cabo en condiciones reales, en los centros de salud de las participantes y con sus médicos de atención primaria. Tiene como objetivo comparar la eficacia del tratamiento farmacológico con ISRS frente a terapia psicosocial (visitas de escucha) en mujeres con DPP.

Se llevó a cabo con 254 mujeres en diferentes centros de atención primaria de Reino Unido. Las participantes debían cumplir criterios diagnósticos de depresión mayor en los seis primeros meses tras el parto. Tras la selección, fueron aleatorizadas en los dos grupos:

- Tratamiento farmacológico (ISRS) 129 mujeres
- Intervención psicosocial (visitas de escucha) 125 mujeres

Recibieron el tratamiento durante 18 semanas. Sin embargo, a partir de la semana 4 se les dio la opción de cambiar o combinar intervenciones. La principal escala usada para evaluar la mejoría fue la EPDS, medida a las 4 y 18 semanas.

Los resultados mostraron una mejoría significativa mayor en el grupo tratado con ISRS que en el grupo de visitas de escucha a las 4 semanas (45% vs. 20%). Sin embargo, en la evaluación a las 18 semanas, posiblemente debido a que muchas mujeres habían recibido ambos tratamientos, ya no se observaron diferencias estadísticamente significativas (62% vs. 51%).

Paralelamente a la comparación de efectividad de ambos tratamientos, se realizaron evaluaciones cualitativas. Estas se llevaron a cabo mediante entrevistas a las participantes y el personal sanitario, permitiendo recoger sus experiencias, percepciones y preferencias sobre las terapias estudiadas. Gracias a estos registros, se mostró que muchas mujeres preferían las visitas de escucha por miedo o rechazo a los fármacos inicialmente.

En conclusión, el uso de ISRS de forma temprana mostró una mejoría clínica clara durante el primer mes de tratamiento. Sin embargo, en las siguientes evaluaciones no se detectaron diferencias significativas, en parte probablemente por el cruce de tratamientos.

Análisis

Este estudio tiene como limitaciones la mezcla de tratamientos entre grupos. Ya que, a muchas mujeres se les permitió cambiar de tratamiento o combinar ambos a partir de la cuarta semana, reduciendo la potencia estadística. Pudiendo así alterar los resultados recogidos a las 18 semanas.

Otra posible limitación fue que la mayoría de las participantes tenían preferencia por las terapias de escucha. Al no tratarse de un estudio enmascarado, esto pudo influir en la adherencia y percepción del tratamiento asignado.

Un aspecto interesante del estudio es su enfoque pragmático junto con la evaluación cualitativa por parte de las participantes y personal sanitario. Lo que le permite destacar la importancia de personalizar el tratamiento de la DPP y la necesidad de una correcta formación y colaboración por parte de los profesionales de la salud.

Por otra parte, la calidad de la evidencia del estudio es de **1**- ya que se trata de un ensayo clínico aleatorizado con alto riesgo de sesgo y baja asociación causal.

3.4. RESULTADOS DE LA SÍNTESIS

Una vez recopilados los datos, se llevaron a cabo diversos MA en los que analizamos la efectividad mediante la DEM, la remisión mediante la OR y los EA mediante la HR.

Para evaluar la mejoría de los síntomas, se utilizan varias escalas, de las que se mide la puntuación basal y al final del periodo de seguimiento.

La escala "*Hamilton Depression Rating Scale*" (HAMD-17) mide la severidad de la depresión en adultos a partir de 17 ítems, valorando que una puntuación inferior a 7 refiere la ausencia de clínica depresiva, y una puntuación mayor a 23 indica depresión muy grave. La escala más específica para la DPP es la "*Edinburgh Postnatal Depression Scale*" (EPDS) ya que a partir de 10 ítems valora la gravedad de la patología. Un valor inferior a 9 descarta depresión y uno mayor a 13 (pudiendo ser de hasta 30) explica una muy posible DPP.

Otras escalas empleadas en menos estudios, son la "*Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale with Atypical Depression Supplement*" (SIGH-ADS-29), que se basa en la HAMD17 añadiendo 12 ítems que refieren síntomas atípicos, permitiendo diferenciar una depresión típica de una atípica, además de la gravedad de la misma. Otra es la "*Beck Depression Inventory-Second Edition*" (BDI-11) que mediante 21 preguntas determina la presencia y gravedad de los síntomas depresivos, descartando depresión con un valor inferior a 13.

En las escalas, a menor puntuación menor sintomatología y, por tanto, mejoría clínica.

Para poder comparar las puntuaciones de diferentes escalas, se usa la DEM que permite comparar las puntuaciones del grupo fármaco frente al grupo control.

- Una DEM positiva implica que el grupo fármaco tiene una puntuación más elevada en escalas que el grupo control, esto quiere decir que este último experimenta mayor reducción de síntomas.
- Una DEM negativa refleja que el grupo fármaco puntúa menos que el grupo control en las escalas, lo que quiere decir que experimentan mayor mejoría de síntomas los tratados con un fármaco.

En caso de que los resultados salgan estadísticamente no significativos, no podemos descartar que las diferencias encontradas se deban al azar, por lo que es incorrecto inferir mejoría real.

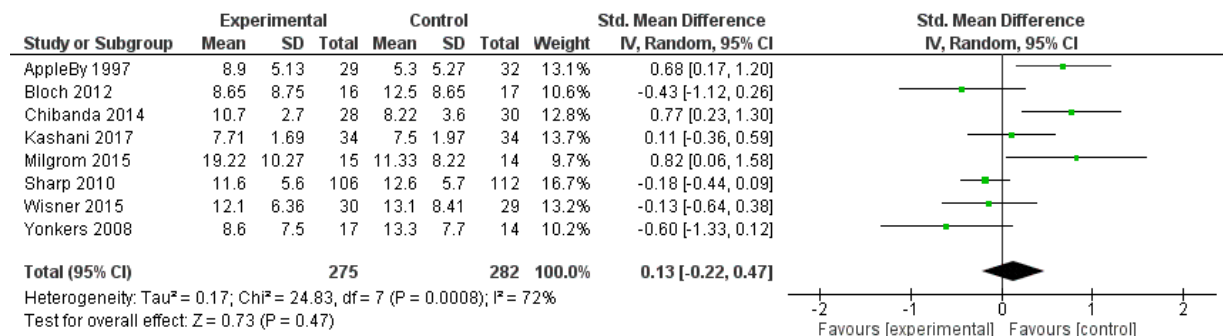
3.4.1. ISRS

Este MA evalúa la efectividad de los ISRS contra placebo. La DEM fue de 0.13 puntos, con un IC 95% de -0.22 a 0.47. Esta diferencia no es estadísticamente significativa puesto que $p > 0.05$ y el IC 95% incluye el valor nulo por lo que la diferencia observada puede deberse al azar. Esto indica una mayor tendencia a la reducción de síntomas a favor del grupo control sin alcanzar significación, de forma que el grupo intervención no puede demostrar superioridad respecto al grupo control.

En cuanto a la heterogeneidad, el valor es alto y significativo ($p < 0.05$), lo que implica una gran diferencia entre los distintos estudios incluidos. Además, la I^2 es del 72%, lo que indica que la

variabilidad entre estudios no se debe al azar. De los 8 estudios incluidos, la mitad tienen una DEM positiva y la otra mitad negativa. El peso está distribuido de forma equitativa, y los resultados de aquellos estudios con más peso también.

El *forest plot* refleja de forma gráfica los resultados ya comentados. Se puede observar que los IC 95% de 5 de los estudios incluidos cruzan el 0, por lo que los resultados no son significativos. De estos, 4 van a favor del grupo experimental. El resultado del MA (diamante) tampoco es significativo.

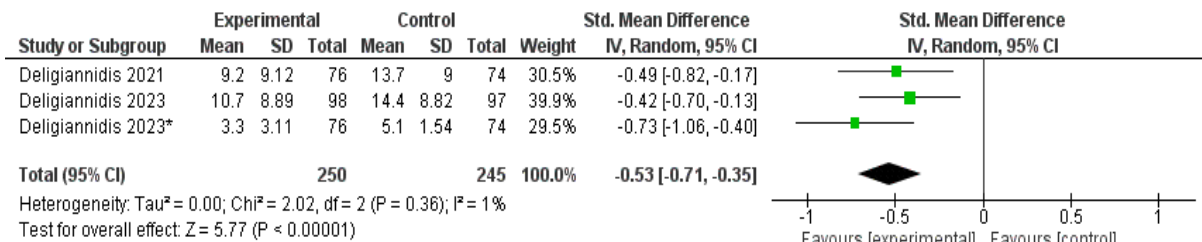


3.4.2. ZURANOLONA

Este MA evalúa la efectividad de la zuranolona respecto al placebo. La DEM fue de -0.53 con un IC 95% de -0.71 a -0.35; lo que va a favor de una mejoría superior en el grupo tratado con este fármaco respecto al grupo control. El resultado es significativo (p<0.05), por lo que se puede concluir que los pacientes tratados con zuranolona mejoran más, y esta diferencia no se debe al azar.

La heterogeneidad es baja, siendo la I² un 1%, sin embargo este resultado no es significativo (p=0.36). El peso se reparte de forma similar, siendo Deligiannidis 2023 el de mayor magnitud.

El *forest plot* refleja de forma gráfica los resultados ya comentados. Los tres estudios se presentan al lado izquierdo del 0 y sus IC 95% no lo cruzan, lo que refleja que el grupo de tratamiento mejora más que el grupo control de forma significativa. El diamante, con un IC 95%, tampoco cruza el valor nulo, demostrando la superioridad de la zuranolona.

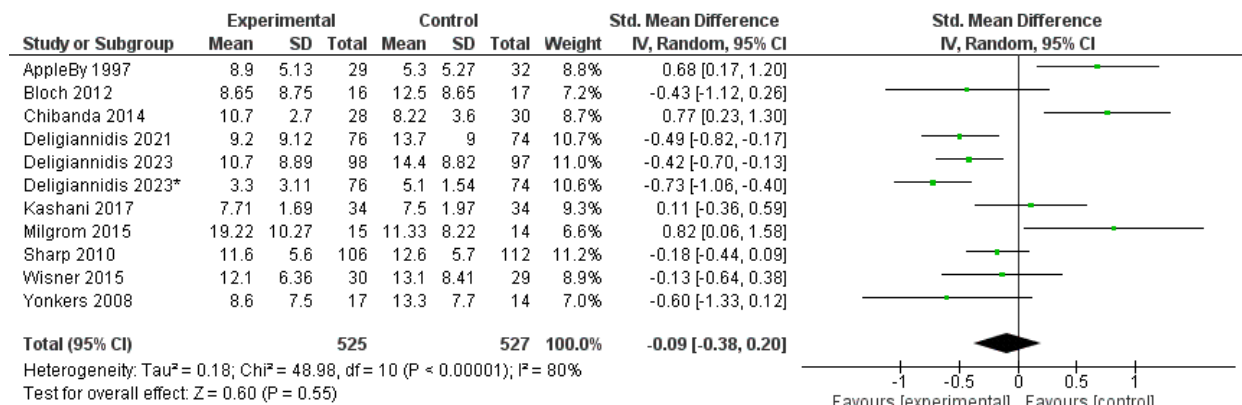


3.4.3 ZURANOLONA E ISRS

Este MA es el combinado de ISRS y zuranolona. En este caso la DEM es -0.09, con un IC 95% de -0.38 a 0.20. Esto indica que el grupo intervención tendría mayor tendencia a la reducción de síntomas que el grupo control, pero esta diferencia no es estadísticamente significativa puesto que $p > 0.05$ y el IC 95% incluye el valor nulo, por lo que este resultado podría deberse al azar.

La χ^2 es 48.98, con una $p < 0.005$, lo que indica alto nivel de heterogeneidad entre los estudios. La I^2 es 80% por lo que la variabilidad entre estudios no se debe al azar. De los 11 estudios incluidos, 7 tienen una DEM negativa y 4 positiva. El peso está distribuido de forma equitativa y los resultados de aquellos que comportan el 75.8% del peso total van todos en el mismo sentido que el resultado final.

El *forest plot* refleja de forma gráfica los resultados ya comentados. El valor nulo lo cruzan únicamente 4 de los 11 estudios; los 4 sobre ISRS. Del total, 7 se encuentran en el lado izquierdo del 0, a favor del grupo fármaco, y los 4 restantes a la derecha. El diamante también se orienta del lado izquierdo, pero cruza el valor nulo por lo que no es estadísticamente significativo. Por este motivo, no se puede demostrar que la mejora en el grupo tratado con fármaco respecto al placebo, no se deba al azar.

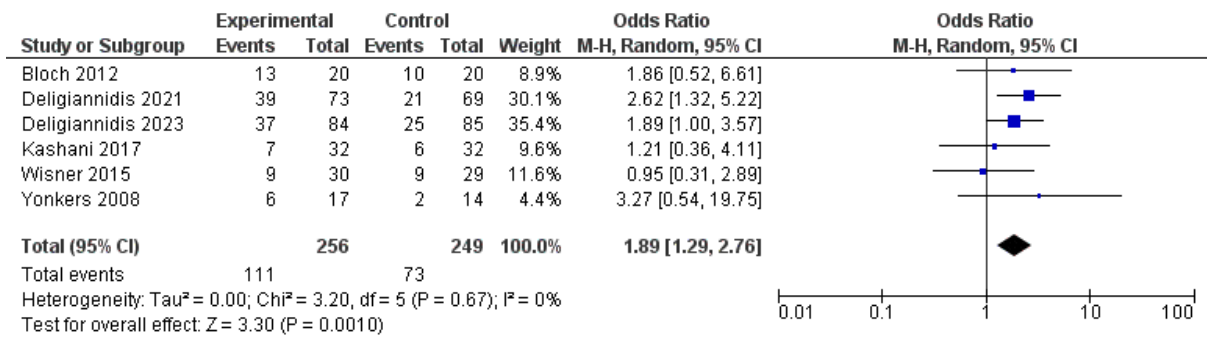


3.4.4. REMISIÓN

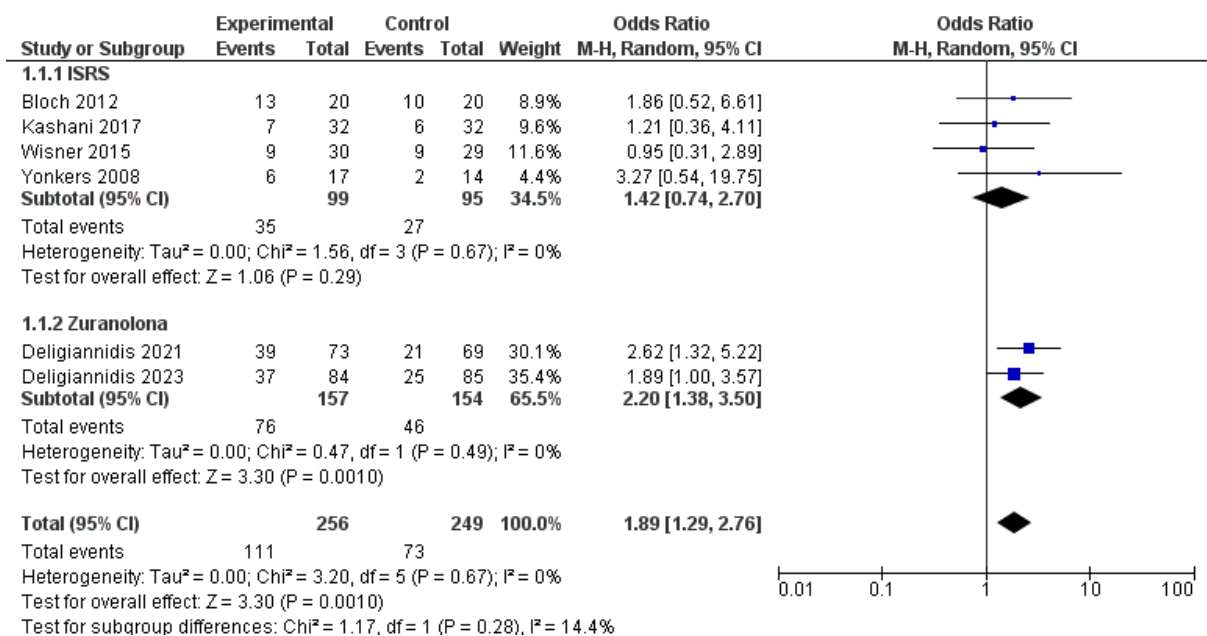
Este MA estudia la remisión mediante las OR. En este caso, la OR combinada es 1.89 (IC 95% de 1.29 a 2.76). Este valor es estadísticamente significativo por lo que sí se demuestra que hay mayor remisión del grupo tratado respecto al grupo control.

Podemos concluir que las mujeres aleatorizadas al grupo tratamiento tienen un 89% más de probabilidad de remisión de síntomas que las aleatorizadas al grupo control.

La χ^2 de heterogeneidad es 3.20, estadísticamente no significativa ($p = 0.67$). El I^2 es 0% por lo que asumimos homogeneidad. La distribución de pesos en este MA es bastante equitativa. De los 3 con mayor peso, 2 tienen una $OR > 1$. También se ve que el diamante queda a la derecha del 1, lo que implica que remiten en mayor medida las mujeres tratadas con un fármaco de forma significativa.



Estos resultados están separados por subgrupos; permitiendo una comparación entre zuranolona e ISRS. La mejora por subgrupos sólo resulta estadísticamente significativa en el grupo de la zuranolona con una OR de 2.2 con un IC 95% de 1.38 a 3.5. El peso está distribuido de forma que a los ISRS le corresponde el 34.5% y a la zuranolona el 65.5%.



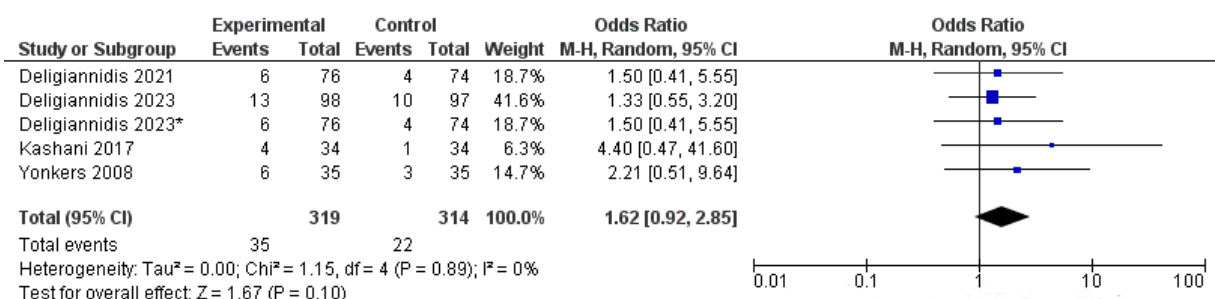
3.4.5. EFECTOS ADVERSOS

Hicimos distintos MA analizando los 5 EA que aparecen en 4 o más estudios. Estos son mareo, somnolencia, náuseas, cefalea y diarrea.

Mareo

El mareo se menciona en 5 estudios. En este caso, la HR combinada es 1,62 (IC 95% de 0.92 a 2.85), estadísticamente no significativa. Al ser la I² igual a 0% asumimos homogeneidad.

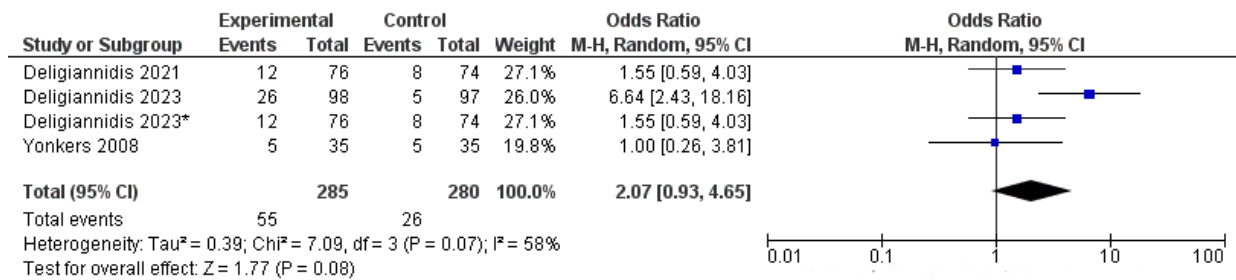
Los pesos en este MA están distribuidos de forma desigual. Por este motivo es posible que se haya sobreestimado el valor del HR final. Aún así es estadísticamente significativo (p<0.05).



Somnolencia

La somnolencia se menciona en 4 estudios. En este caso, la HR combinada es 2.07 (IC 95% de 0.93 a 4.65), estadísticamente no significativo. El I^2 es 58% por lo que la heterogeneidad observada no se debe al azar.

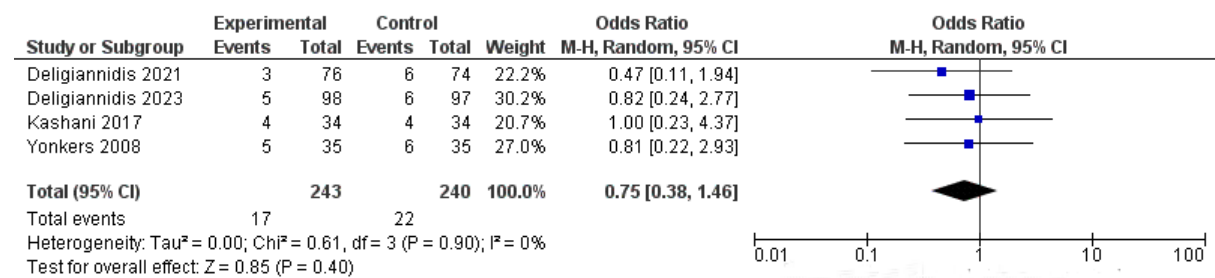
Los pesos en este MA están distribuidos de forma equitativa; 3 estudios de los 4 incluidos cruzan el valor nulo, incluyendo el resultado final, por lo que estos no son estadísticamente significativos.



Náuseas

Las náuseas se mencionan en 4 estudios. En este caso, la HR combinada es 0.75 (IC 95% de 0.38 a 1.46), estadísticamente no significativo. Al ser la I^2 igual a 0% asumimos homogeneidad.

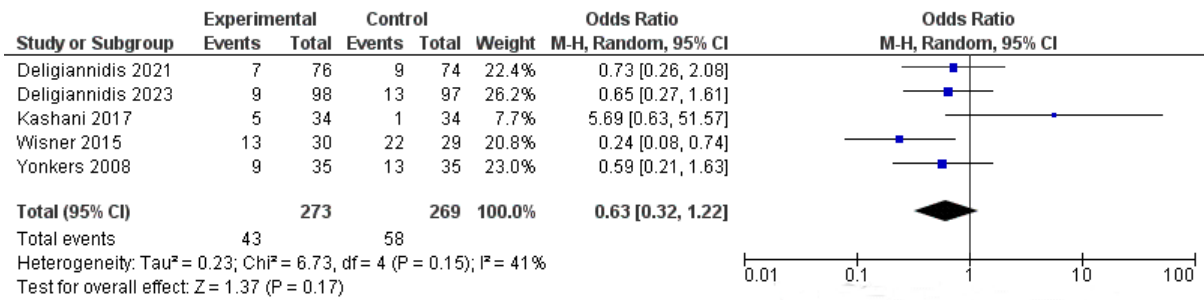
Los pesos en este MA están distribuidos de forma desigual. Todos los estudios tienen un IC 95% amplio y todos cruzan el valor nulo. Los resultados del MA representados por el diamante no son estadísticamente significativos, ya que el IC 95% cruza el 1.



Cefalea

La cefalea se menciona en 5 estudios. En este caso, la HR combinada es 0.63 (IC 95% de 0.32 a 1.22), estadísticamente no significativo. La I^2 es 41% por lo que la heterogeneidad observada no se debe al azar.

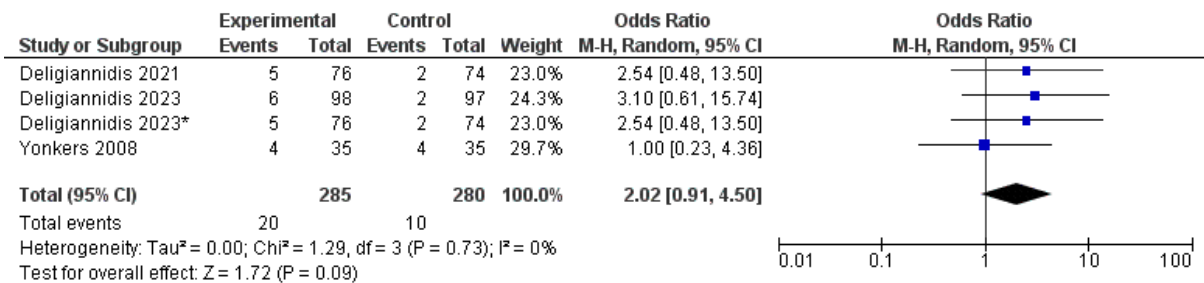
Los pesos en este MA están distribuidos de forma desigual. Además, el IC 95% cruza el valor nulo, por lo que el resultado final no es estadísticamente significativo.



Diarrea

La diarrea se menciona en 4 estudios. En este caso, la HR combinada es 2.02 (IC 95% de 0.91 a 4.50), estadísticamente no significativo. La I² es 0% por lo que asumimos homogeneidad.

Los pesos en este MA están distribuidos de forma desigual. Además, el resultado final del MA no es significativo, como se puede ver el diamante cruza el 1.



A modo de resumen de los resultados obtenidos en los anteriores MA, se han realizado las siguientes tablas:

MA	DEM	IC 95%	Nº estudios
ISRS vs control	0.13*	(-0.22 a 0.47)	8
zuranolona vs control	-0.53	(-0.71 a -0.35)	3
ISRS + zuranolona	-0.09*	(-0.38 a 0.20)	11
MA	OR	IC 95%	Nº estudios
Remisión ISRS + zuranolona	1.89	(1.29 a 2.76)	6
Remisión zuranolona	2.2	(1.38 a 3.5)	2
Remisión ISRS	1.42*	(0.74 a 2.7)	4

* implica p>0.05; resultado no significativo.

EA	HR	IC 95%	Nº estudios
Mareo	1,62*	(0.92 a 2.85)	5
Somnolencia	2.07*	(0.93 a 4.65)	4
Náuseas	0.75*	(0.38 a 1.46)	4
Cefalea	0.63*	(0.32 a 1.22)	5
Diarrea	2.02*	(0.91 a 4.50)	4

* implica $p > 0.05$; resultado no significativo.

4. DISCUSIÓN

En el caso de los ISRS, los estudios individualmente muestran una tendencia a la mejoría global en las escalas respecto a la puntuación basal. Pero analizándolos, no hay grandes diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con fármacos y el grupo control. La falta de consistencia en los resultados ponen en duda las conclusiones alcanzadas en este MA.

Por otro lado, los tres estudios incluidos de la zuranolona sí muestran diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo control. Estos resultados concuerdan con las conclusiones obtenidas por Meltzer-Brody S et al. (2024).

Al analizar ambos en conjunto, el efecto deja de ser significativo pese a tener tres estudios homogéneos con una muestra numerosa y gran peso en el MA (32.2% del total) que muestran diferencias significativas a favor del grupo experimental. Esto se puede deber a la elevada heterogeneidad de los resultados en el caso de los ISRS y de este MA en sí, llegando a alcanzar el 80%.

El hecho de haber analizado ambos fármacos por separado y después de forma conjunta pone de manifiesto que los resultados del análisis de los ISRS enmascaran el efecto de la zuranolona, ya que esta por sí sola sí demuestra diferencia sustancial respecto al control, pero en el MA conjunto este efecto queda desdibujado.

La elevada heterogeneidad observada en el MA conjunto sugiere grandes diferencias entre los estudios incluidos que puede deberse a distintos factores; entre ellos las diferencias entre las muestras utilizadas, los mecanismos de acción (modulación del GABA frente a inhibición de la recaptación de serotonina) y las dosis de los fármacos, los períodos de seguimiento, las escalas... Al ser tan distintos, la variabilidad aumenta y esto puede explicar que se subestimen los resultados.

La agrupación de intervenciones muy diferentes entre sí puede llevar a sacar conclusiones poco aplicables en la práctica clínica. Conocer aquellos factores que condicionan una mayor heterogeneidad puede ser útil a la hora de entender mejor en qué casos es más efectivo cada tipo de fármaco, pudiendo ayudar a establecer nuevas líneas de investigación.

En cuanto a la remisión de las pacientes con tratamiento farmacológico es casi el doble que aquellas con placebo. Este dato es especialmente interesante puesto que refleja la curación, que es el verdadero objetivo. Pese a que la evidencia sobre mejoría sea menos concluyente, el hecho de que en un periodo corto de tiempo se vea tanta diferencia en remisiones refuerza la elección de un fármaco para tratar esta patología.

Es importante destacar que no todos los estudios analizan EA, de hecho, son los de la zuranolona los que más han profundizado en su análisis. Puesto que los ISRS son un grupo de fármacos con numerosos EA reconocidos, que influyen negativamente en su adherencia, se esperaría un análisis más exhaustivo de los mismos. Tan solo 3 de los 8 estudios de ISRS analizan los EA.

En el estudio Milgrom et al. (2015) se sugiere que aquellas mujeres lactantes resultan ser mejores cumplidoras que las que no, sin embargo en muchos estudios de nuestro MA no las incluyen. Esto podría ser un nuevo subanálisis a tener en cuenta en futuros estudios.

4.1. LIMITACIONES

Las limitaciones del presente MA se reducen a las características de los estudios incluidos. Por un lado, se incluyen un número limitado de estudios, con 'n' bajas y altas tasas de abandono escasamente explicadas, así como unos criterios de exclusión muy estrictos que dejan fuera pacientes potencialmente beneficiarias de la terapia. Además, solo se incluyen 3 estudios de la zuranolona realizados por un mismo equipo investigador (unicéntrico) financiado por la industria farmacéutica. Pese a haber afectado a la calidad de la evidencia, al ser un fármaco de reciente comercialización (agosto de 2023 por la FDA) no ha sido posible incluir más estudios.

El periodo de seguimiento suele ser distinto y por lo general corto. Esto condiciona los resultados ya que estos fármacos por su mecanismo de acción y la fisiopatología de la depresión hacen que sea conveniente hacer un seguimiento a más largo plazo. Por ejemplo, en el ensayo Milgrom et al. (2015), que es el único con un seguimiento que dura 24 semanas los resultados no muestran diferencias entre el tratamiento con ISRS y el placebo con una p significativa.

La información extraída sobre los EA resulta un pobre reflejo de la realidad, ya que hay pocos estudios incluidos en este MA que los analicen. Esto reduce la fiabilidad y calidad de nuestros resultados. En cuanto al análisis de las pérdidas debidas a EA, aún se cuenta con menos información, dado que sólo un estudio lo menciona de forma explícita.

Otra limitación a remarcar es la gran diferencia que existe entre los grupos control de los diversos estudios; pastilla de placebo, sesiones de intervención grupal, psicoterapia, visitas médicas de escucha... Esto influye en los resultados ya que algunas de estas intervenciones han demostrado efectividad en reducir los síntomas y mejorar la enfermedad, lo que podría disminuir la magnitud del efecto del fármaco.

Finalmente, comentar que uno de los fármacos estudiados, la zuranolona, todavía no está comercializado en España. Aunque algunos hospitales de Barcelona han participado en ensayos clínicos con este, su uso en la práctica clínica no se ha aprobado todavía (Roca A, 2023). Los estudios incluidos sobre este fármaco en este MA se realizaron fuera de la Unión Europea.

5. CONCLUSIÓN

Se recomienda el tratamiento farmacológico para el tratamiento de la DPP, ya que las mujeres tratadas con fármacos tienen un 89% más de probabilidad de remisión que las aleatorizadas al grupo control.

Entre las distintas opciones de tratamiento, el equipo de redactoras se decanta por consenso a usar la zuranolona, ya que las mujeres tratadas con este fármaco disminuyen su sintomatología en mayor medida que las aleatorizadas a placebo, con una DEM de -0.53 estadísticamente significativa. Este efecto no se ha replicado en la comparación de ISRS con placebo. La zuranolona, además, tiene una elevada biodisponibilidad y una posología cómoda. Su efecto también es más rápido que el de los ISRS, observándose mejoría a partir del tercer día de tratamiento.

Respecto a los efectos adversos, no existe evidencia que demuestre que las mujeres tratadas con fármacos tengan un mayor riesgo de presentarlos.

MA	Conclusión
ISRS vs. control	Los ISRS no son capaces de reducir significativamente la sintomatología de la depresión posparto, a pesar de su tendencia a disminuirla.
Zuranolona vs. control	La zuranolona disminuye la sintomatología depresiva en mayor medida que el tratamiento con placebo.
ISRS y zuranolona vs. control	El tratamiento farmacológico disminuye la sintomatología depresiva en mayor medida que el tratamiento con placebo.
Remisión	El tratamiento farmacológico tiene más probabilidad de inducir la remisión que el tratamiento con placebo
Efectos adversos	No existe evidencia que demuestre que las mujeres tratadas con fármacos tengan un mayor riesgo de presentarlos.

MA	Recomendación	Nivel de evidencia	Fuerza de la recomendación
Remisión	Se recomienda el tratamiento farmacológico para inducir la remisión en mujeres con DPP.	1+	B
Zuranolona vs. control	Se recomienda por consenso de las redactoras la zuranolona para el tratamiento de la DPP porque disminuye la sintomatología depresiva en mayor medida que el placebo.	1-	C

6. REFERENCIAS

- APILAM, Asociación para la Promoción científica y cultural de la Lactancia Materna. (2025, March 25). *Zuranolona — e-lactancia.org*.
<https://e-lactancia.org/breastfeeding/zuranolone/product/>
- Appleby, L., Warner, R., Whitton, A., & Faragher, B. (1997). A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 314(7085), 932–936.
- Arifunhera, J., & Mirunalini, R. (2025). An update on the pharmacotherapy of postpartum depression. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics: The Official Organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 168(3), 933–943.
- Bloch, M., Meiboom, H., Lorberblatt, M., Bluvstein, I., Aharonov, I., & Schreiber, S. (2012). The effect of sertraline add-on to brief dynamic psychotherapy for the treatment of postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(2), 235–241.
- Chibanda, D., Shetty, A. K., Tshimanga, M., Woelk, G., Stranix-Chibanda, L., & Rusakaniko, S. (2014). Group problem-solving therapy for postnatal depression among HIV-positive and HIV-negative mothers in Zimbabwe. *Journal of the International Association of Providers of AIDS Care*, 13(4), 335–341.
- Cox, J. L., Holden, J. M., & Sagovsky, R. (1987). Detection of postnatal depression. Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression Scale. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 150, 782–786.
- Deligiannidis, K. M., Citrome, L., Huang, M. Y., Acaster, S., Fridman, M., Bonthapally, V., Lasser, R., & Kanes, S. J. (2023).* Effect of Zuranolone on Concurrent Anxiety and Insomnia Symptoms in Women With Postpartum Depression. *The Journal of clinical psychiatry*, 84(1), 45307.
- Deligiannidis, K. M., Meltzer-Brody, S., Gunduz-Bruce, H., Doherty, J., Jonas, J., Li, S., Sankoh, A. J., Silber, C., Campbell, A. D., Werneburg, B., Kanes, S. J., & Lasser, R. (2021). Effect of zuranolone vs placebo in postpartum depression: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 78(9), 951–959.
- Deligiannidis, K. M., Meltzer-Brody, S., Maximos, B., Peeper, E. Q., Freeman, M., Lasser, R., Bullock, A., Kotecha, M., Li, S., Forrestal, F., Rana, N., Garcia, M., Leclair, B., & Doherty, J. (2023). Zuranolone for the treatment of postpartum depression. *The American Journal of Psychiatry*, 180(9), 668–675.
- Fisher, S. D., Wisner, K. L., Clark, C. T., Sit, D. K., Luther, J. F., & Wisniewski, S. (2016). Factors associated with onset timing, symptoms, and severity of depression identified in the postpartum period. *Journal of Affective Disorders*, 203, 111–120.
- Grupo CASPe. (s.f.). *Calculadora de metaanálisis*. Red CASPe.
https://redcaspe.org/calculadora_metaanalisis.xls

- Hantsoo, L., Ward-O'Brien, D., Czarkowski, K. A., Gueorguieva, R., Price, L. H., & Epperson, C. N. (2014). A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of sertraline for postpartum depression. *Psychopharmacology*, *231*(5), 939–948.
- Higgins, J. P. T., Altman, D. G., Gøtzsche, P. C., Jüni, P., Moher, D., Oxman, A. D., Savovic, J., Schulz, K. F., Weeks, L., Sterne, J. A. C., Cochrane Bias Methods Group, & Cochrane Statistical Methods Group. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *343*(oct 18 2), d5928.
- Kashani, L., Eslatmanesh, S., Saedi, N., Niroomand, N., Ebrahimi, M., Hosseinian, M., Foroughifar, T., Salimi, S., & Akhondzadeh, S. (2017). Comparison of saffron versus fluoxetine in treatment of mild to moderate postpartum depression: A double-blind, randomized clinical trial. *Pharmacopsychiatry*, *50*(2), 64–68.
- Konjevod, M., Gredicak, M., Vuic, B., Tudor, L., Nikolac Perkovic, M., Milos, T., Svob Strac, D., Pivac, N., & Nedic Erjavec, G. (2023). Overview of metabolomic aspects in postpartum depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, *127*(110836), 110836.
- Krishnan, V., & Nestler, E. J. (2008). The molecular neurobiology of depression. *Nature*, *455*(7215), 894–902.
- Kutsyr, O. (n.d.). *La FDA aprueba el primer tratamiento oral para la depresión posparto*. Socesfar.Es.
<https://www.socesfar.es/wp-content/uploads/2024/01/14-NOTICIAS-EN-TERAPEUTIC-A-LA-FDA-APRUEBA-EL-PRIMER-TRATAMIENTO-ORAL-PARA-LA-DEPRESION-POSPARTO.pdf>
- Larsen, E. R., Damkier, P., Pedersen, L. H., Fenger-Gron, J., Mikkelsen, R. L., Nielsen, R. E., Linde, V. J., Knudsen, H. E. D., Skaarup, L., Videbech, P., Danish Psychiatric Society, Danish Society of Obstetrics and Gynecology, Danish Paediatric Society, & Danish Society of Clinical Pharmacology. (2015). Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatrica Scandinavica. Supplementum*, *132*(445), 1–28.
- Liu, X., Wang, S., & Wang, G. (2022). Prevalence and risk factors of postpartum depression in women: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Nursing*, *31*(19–20), 2665–2677.
- Meltzer-Brody, S., Gerbasi, M. E., Mak, C., Toubouti, Y., Smith, S., Roskell, N., Tan, R., Chen, S.-Y. S., & Deligiannidis, K. M. (2024). Indirect comparisons of relative efficacy estimates of zuranolone and selective serotonin reuptake inhibitors for postpartum depression. *Journal of Medical Economics*, *27*(1), 582–595.
- Meta Essentials*. (n.d.). Erasmus Research Institute of Management.
- Milgrom, J., Gemmill, A. W., Ericksen, J., Burrows, G., Buist, A., & Reece, J. (2015). Treatment of postnatal depression with cognitive behavioural therapy, sertraline and combination therapy: a randomised controlled trial. *The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, *49*(3), 236–245.

- Nakano, M., Upadhyaya, S., Chudal, R., Skokauskas, N., Luntamo, T., Sourander, A., & Kaneko, H. (2019). Risk factors for impaired maternal bonding when infants are 3 months old: a longitudinal population based study from Japan. *BMC psychiatry*, *19*(1), 87.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). (2014). *Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance*.
- O'Hara, M. W., Pearlstein, T., Stuart, S., Long, J. D., Mills, J. A., & Zlotnick, C. (2019). A placebo controlled treatment trial of sertraline and interpersonal psychotherapy for postpartum depression. *Journal of Affective Disorders*, *245*, 524–532.
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., Shamseer, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., ... Moher, D. (2021). The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *372*, n71.
- Roca, A. (2023). *Nueva terapia para la depresión postparto con Zuranolona*. Clínic Barcelona. <https://www.clinicbarcelona.org/noticias/nueva-terapia-para-la-depresion-postparto-es-efectiva>
- Sharp, D. J., Chew-Graham, C., Tylee, A., Lewis, G., Howard, L., Anderson, I., Abel, K., Turner, K. M., Hollinghurst, S. P., Tallon, D., McCarthy, A., & Peters, T. J. (2010). A pragmatic randomised controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression: the RESPOND trial. *Health technology assessment (Winchester, England)*, *14*(43).
- Slomian, J., Honvo, G., Emonts, P., Reginster, J.-Y., & Bruyère, O. (2019). Consequences of maternal postpartum depression: A systematic review of maternal and infant outcomes. *Women's Health (London, England)*, *15*, 1745506519844044.
- Stein, A., Pearson, R. M., Goodman, S. H., Rapa, E., Rahman, A., McCallum, M., Howard, L. M., & Pariante, C. M. (2014). Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*, *384*(9956), 1800–1819.
- The Cochrane Collaboration. (n.d.). *Review Manager (RevMan). Version 2.4*.
- Tikotzky, L. (2016). Postpartum maternal sleep, maternal depressive symptoms and self-perceived mother-infant emotional relationship. *Behavioral Sleep Medicine*, *14*(1), 5–22.
- Wisner, K. L., Hanusa, B. H., Perel, J. M., Peindl, K. S., Piontek, C. M., Sit, D. K. Y., Findling, R. L., & Moses-Kolko, E. L. (2006). Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline: A randomized trial of sertraline versus nortriptyline. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, *26*(4), 353–360.
- Wisner, K. L., Sit, D. K. Y., McShea, M. C., Rizzo, D. M., Zoretich, R. A., Hughes, C. L., Eng, H. F., Luther, J. F., Wisniewski, S. R., Costantino, M. L., Confer, A. L., Moses-Kolko, E. L., Famy, C. S., & Hanusa, B. H. (2013). Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in

postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry (Chicago, Ill.)*, 70(5), 490–498.

Wisner, K. L., Sit, D. K. Y., Moses-Kolko, E. L., Driscoll, K. E., Prairie, B. A., Stika, C. S., Eng, H. F., Dills, J. L., Luther, J. F., & Wisniewski, S. R. (2015). Transdermal estradiol treatment for postpartum depression: A pilot, randomized trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 35(4), 389–395.

Yonkers, Kimberly A., Lin, H., Howell, H. B., Heath, A. C., & Cohen, L. S. (2008). Pharmacologic treatment of postpartum women with new-onset major depressive disorder: a randomized controlled trial with paroxetine. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 69(4), 659–665.

Yonkers, Kimberly A., Wisner, K. L., Stewart, D. E., Oberlander, T. F., Dell, D. L., Stotland, N., Ramin, S., Chaudron, L., & Lockwood, C. (2009). The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstetrics and Gynecology*, 114(3), 703–713.

Yonkers, Kimberly Ann, Vigod, S., & Ross, L. E. (2011). Diagnosis, pathophysiology, and management of mood disorders in pregnant and postpartum women. *Obstetrics and Gynecology*, 117(4), 961–977.

Zimmerman, M., McGlinchey, J. B., Chelminski, I., & Young, D. (2008). Diagnostic co-morbidity in 2300 psychiatric out-patients presenting for treatment evaluated with a semi-structured diagnostic interview. *Psychological Medicine*, 38(2), 199–210.

7. ANEXOS

7.1 TABLA DE CLASIFICACIÓN RIESGOS DE SESGO

Tipo de sesgo	Fuente de sesgo	Descripción
Sesgo de selección (selection)	Generación de secuencias aleatorias, ocultación de la asignación	Sesgo debido a la generación inadecuada de una secuencia aleatoria (asignación sesgada a las intervenciones). <i>Diferencias entre las características de partida de los grupos comparados</i>
Sesgo de desarrollo/rendimiento (performance)	Cegamiento de los participantes y del personal	Sesgo debido al conocimiento de las intervenciones asignadas por los participantes o/y por el personal durante el estudio. <i>Diferencias entre los grupos en cuanto a la atención brindada o en exposición a factores distintos de las intervenciones de interés</i>
Sesgo de detección (detection)	Enmascaramiento de la evaluación de resultados	Sesgo debido al reconocimiento de las intervenciones asignadas por la evaluación de resultados <i>Diferencias entre grupos por la forma de determinar los resultados</i>
Sesgo de deserción/por pérdidas (attrition)	Datos de resultados incompletos	Sesgo debido a la cantidad, la naturaleza o el manejo de los datos de resultados incompletos. <i>Diferencias entre grupos en las pérdidas de un estudio</i>
Sesgo de notificación (reporting)	Informes selectivos	Sesgo debido a la realización de informes selectivos de los resultados. <i>Diferencias entre los resultados declarados y los no declarados</i>

Higgins, J. P. T. et al., 2011

7.2 TABLAS DE RIESGO DE SESGOS

Deligiannidis et al. 2021

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Aleatorización y ocultación de la asignación	Bajo riesgo	<p><i>"...double-blind, randomized, outpatient, placebo-controlled clinical trial."</i></p> <p><i>"Patients were randomized 1:1 to receive zuranolone, 30 mg, or matching placebo capsules..."</i></p> <p><i>"Randomization codes were generated with a block size of 4 by an independent statistical vendor not affiliated with Sage"</i></p>

			<i>Therapeutics...</i>
Sesgo de desarrollo	Enmascaramiento	Bajo riesgo	<i>"Study site-designated pharmacy staff, responsible for dispensing the study drug, were the only study personnel unblinded to the randomization scheme. All other site personnel were blinded to treatment assignments during the study. "</i>
Sesgo de detección	Ciego de los evaluadores acerca de los resultados	Bajo riesgo	<i>'This phase 3, double-blind, randomized, outpatient, placebo-controlled clinical trial'</i>
Sesgo de deserción	Pérdidas no explicadas	Bajo riesgo	<i>"Of 153 randomized patients, the efficacy set comprised 150 patients and 148 (98.7%) completed treatment"</i> <i>"Two patients were randomized but did not receive dosing."</i> <i>"Reasons for treatment discontinuation in the zuranolone group were AE (n=1) and non-compliance (n=1)."</i> <i>"One patient in the placebo group did not complete a postbaseline efficacy assessment..."</i>
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	<i>"Three patients in the zuranolone group experienced severe treatment-emergent AEs..."</i> <i>"... and 3 patients in the placebo group experienced severe treatment-emergent AEs..."</i> <i>"...the sustainability of any treatment response beyond this period is unknown."</i> <i>"...patients were not permitted to breastfeed during the treatment period and for 1 week after treatment ended (21 days), so the safety of breastfeeding while being treated with zuranolone is currently unknown."</i>

Otros sesgos	<p>Poca discusión limitaciones del fármaco</p> <p>Financiamiento estudio por la industria</p>	Riesgo indeterminado	<p><i>“Dr Deligiannidis reported grants from Sage Therapeutics, Inc, during the conduct of the study; personal fees from Sage Therapeutics...”</i></p> <p><i>“This trial was funded by Sage Therapeutics, Inc.”</i></p> <p><i>“During the peer review process, both Sage Therapeutics, Inc, and their collaboration partner Biogen had the opportunity to review and comment on this manuscript; however, the authors had full editorial control of the manuscript and provided final approval on all content.”</i></p>
---------------------	---	----------------------	---

Deligiannidis et al. 2023

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Aleatorización y ocultación de la asignación	Bajo riesgo	<p><i>“This randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study...”</i></p> <p><i>“Patients were randomized in a 1:1 ratio and in a stratified manner based on antidepressant use”</i></p>
Sesgo de desarrollo	Enmascaramiento	Bajo riesgo	<p><i>“Patients, clinicians, and study personnel were blinded to treatment allocation during the study.”</i></p>
Sesgo de detección	Ciego de los evaluadores acerca de los resultados	Riesgo poco claro	<p><i>“Patients, clinicians, and study personnel were blinded to treatment allocation during the study.”</i></p>
Sesgo de deserción	Pérdidas no explicadas	Bajo riesgo	<p><i>“Four patients were randomized but not treated because of patient withdrawal from the study (one patient in the zuranolone group and two in the placebo group) or</i></p>

			<p><i>loss to follow-up (one patient in the placebo group)."</i></p> <p><i>"... the proportion of patients who prematurely discontinued study treatment was similar between treatment groups..."</i></p> <p><i>"Among patients who experienced treatment-emergent adverse events leading to discontinuation of study drug, 4.1% (N=4) were in the zuranolone group and 2.0% (N=2) were in the placebo group."</i></p>
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	<p><i>"Additional details of the statistical analysis of endpoints are provided in the online supplement."</i></p> <p><i>"During the follow-up period, two patients in the zuranolone group and one in the placebo group started new antidepressant treatments."</i></p> <p><i>"The placebo response may have been influenced by the frequency of study visits (eight visits in 45 days), which is higher than that observed in real-world settings and is consistent with studies of standard-of-care antidepressants..."</i></p>
Otros sesgos	Grupo placebo poco heterogéneo Financiamiento del estudio por la industria	Riesgo indeterminado	<p><i>"Among patients using concomitant psychotropic medications, most took selective serotonin reuptake inhibitors (zuranolone group, 68.2%; placebo group, 94.1%)..."</i></p> <p><i>"This study was funded by Sage Therapeutics and Biogen."</i></p>

Deligiannidis et al. 2023*

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Aleatorización y ocultación de la asignación	Bajo riesgo	<i>"The phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled</i>

			<p>trial..."</p> <p>"Women were randomized 1:1 to once-daily oral zuranolone 30 mg (n = 77) or placebo (n = 76) for 14 days with follow-up through day 45."</p>
Sesgo de desarrollo	Enmascaramiento	Bajo riesgo	"The phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial..."
Sesgo de detección	Ciego de los evaluadores acerca de los resultados	Riesgo poco claro	"The phase 3, double-blind, randomized, placebo-controlled trial..."
Sesgo de deserción	Pérdidas no explicadas	Bajo riesgo	<p>"Of 153 women randomized, 150 were evaluable and included in the efficacy analyses (zuranolone, N = 76; placebo, N = 74) as previously described."</p> <p>"Discontinuation due to an AE: 1 (1.3%) in the zuranolone group, 0 in the placebo group."</p>
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	<p>"The primary and secondary endpoints have been reported previously."</p> <p>"The present report describes prespecified exploratory and post hoc analyses..."</p>
Otros sesgos	Financiamiento del estudio por la industria		<p>"The ROBIN Study was funded by Sage Therapeutics..."</p> <p>"Dr Deligiannidis serves as a consultant to Sage Therapeutics, Inc., Bria Biosciences, and GH Research..."</p>

Bloch 2012

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Aleatorización y ocultación de la asignación	Riesgo poco claro	<p>"... were enrolled in an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study."</p> <p>"active versus placebo ratio of 1:1 were issued to the researchers and randomly assigned"</p>

Sesgo de desarrollo	Enmascaramiento	Bajo riesgo	<i>"The managing psychiatrist was blinded to the treatment condition and made all of the clinical decisions regarding protocol continuation or termination; however, in relevant cases, and in order to maintain the blind, consultation with another psychiatrist (M.B.) was encouraged."</i>
Sesgo de detección	Ciego de los evaluadores acerca de los resultados	Bajo riesgo	<i>"The managing psychiatrist was also asked at the end of the full protocol to document her assessment of whether the patient received active or placebo pills, and indeed, was unable to correctly guess this factor in every instance."</i>
Sesgo de deserción	Pérdidas no explicadas	Bajo riesgo	<i>"Discontinuation was due to lack of motivation (n = 4: placebo group, n = 2; sertraline group, n = 2) and clinical deterioration (n = 3: placebo group, n = 1; sertraline group, n = 2)." "Two patients (4.8%) dropped out of the study after baseline assessment and were not included in the analysis."</i>
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	<i>"Adverse events for patients who received placebo versus active medication were similar." "There was no group × time interaction effect for depression scores on either the MADRS [...] or EPDS [...] scores."</i>
Otros sesgos	Tamaño de muestra pequeño Efecto de la psicoterapia	Riesgo moderado	<i>"Another definite limitation of this study is its small sample size." "Whereas this limitation does not allow us to conclude that focused BDP is an effective treatment on its own, the impressive remission rate in this well-defined postpartum depression population is very suggestive of a good response."</i>

Wisner 2015

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
---------------	----------------------------	---------------	-------------

Sesgo de selección	Aleatorización y ocultación de la asignación	Bajo riesgo	<i>"...acute phase randomized trial with three cells..."</i>
Sesgo de desarrollo	Enmascaramiento	Alto riesgo	<i>"a randomization assignment was made within the system, based on entered patient data that defined the appropriate stratum."</i>
Sesgo de detección	Ciego de los evaluadores acerca de los resultados	Bajo riesgo	<i>"The randomization assignment was stored in a password protected area of the database that was only available to the study principal investigator (KLW) in the event of an emergency, or at the time a patient completed (or otherwise exited) the study." "The primary study staff (nurse, interviewers, and research assistants) were blinded to treatment assignment." "All evaluators remained blind to the subject's drug assignment until the trial was completed."</i>
Sesgo de deserción	Pérdidas no explicadas	Bajo riesgo	<i>"Differences in demographics were evaluated between completers and non-completers of the 8 week protocol (Data not shown)."</i>
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	<i>"As expected due to being stopped and therefore underpowered, the study showed no significant differences..."</i>

Yonkers 2008

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Aleatorización y ocultación de la asignación	Bajo riesgo	<i>"Subjects were randomized to take identical capsules of either paroxetine or placebo." "Randomization was predetermined with a</i>

			<i>computer-generated schedule in blocked sets of 4 and was stratified by site."</i>
Sesgo de desarrollo	Enmascaramiento	Riesgo poco claro	<p><i>"A study statistician was responsible for random assignment and remaining study-staff were blind to group assignment."</i></p> <p><i>"After randomization, subjects were instructed to take 1 capsule (10 mg of immediate release paroxetine or similar appearing placebo)"</i></p>
Sesgo de detección	Ciego de los evaluadores acerca de los resultados	Bajo riesgo	<i>"At each follow up visit, the HRS-D, IDS-SR and CGI improvement and severity scales were repeated by a blinded rater."</i>
Sesgo de deserción	Pérdidas no explicadas	Alto riesgo	<p><i>"One subject assigned to active treatment was discontinued due to ongoing lack of compliance..."</i></p> <p><i>"Given the high rate of drop out, we explored additional models to assess the robustness of the remission results."</i></p> <p><i>"Subjects withdrew from active treatment for the following reasons..."</i></p> <p><i>"...removal for non- response in 17% of women from the paroxetine group and 20% of the placebo group."</i></p>
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	<p><i>"Mean scores on all three symptom scales for paroxetine and placebo groups by visit are shown in Table 2"</i></p> <p><i>"Table 4 lists adverse events that occurred in at least five percent of subjects..."</i></p>
Otros sesgos	Tamaño de muestra pequeño Diferencia basal	Riesgo alto	<i>"Clearly, the limited sample size and high attrition rate complicate the interpretation of our uneven</i>

	significativa en una medida		<i>findings.</i> “
--	-----------------------------	--	-----------------------

Chibanda 2014

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Aleatorización y ocultación de la asignación	Bajo riesgo	<p><i>“...were randomly assigned to group PST (delivered by trained primary care counselors) or pharmacotherapy with amitriptyline using computer-generated random numbers.”</i></p> <p><i>“The demographic and baseline characteristics of the enrolled participants in the group PST and pharmacotherapy group were similar.”</i></p>
Sesgo de desarrollo	Enmascaramiento	Alto riesgo	<i>“All study participants were subsequently subjected to mental status examination by 2 psychiatrists who were blinded to the participant’s EDPS test results.”</i>
Sesgo de detección	Ciego de los evaluadores acerca de los resultados	Bajo riesgo	<i>“ ...2 psychiatrists who were blinded to the participant’s EDPS test results.”</i>
Sesgo de deserción	Pérdidas no explicadas	Alto riesgo	<p><i>“Overall, 9 (15%) women were lost to follow-up at 6 weeks including 3 (10%) from group PST and 6 (21%) from the pharmacotherapy group, respectively.”</i></p> <p><i>“...6 met criteria for severe depression and were referred to a psychiatric hospital...”</i></p>
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	<p><i>“The study was conducted in an urban setting, so findings are most likely not generalized to the rural population of new mothers.”</i></p> <p><i>“The study design was not</i></p>

			<p><i>rigorous to demonstrate effectiveness of the 2 interventions, and there was no long-term follow-up.</i></p> <p><i>"Our study provides useful pilot data in preparation for future research..."</i></p>
--	--	--	--

Kashani 2017

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Aleatorización y ocultación de la asignación	Bajo riesgo	<p><i>"...multicenter, randomized, double-blind, parallel-group clinical trial..."</i></p> <p><i>"An independent party, who was not involved elsewhere in the trial, randomized codes by permuted randomization block (blocks of 4, allocation ratio 1:1)."</i></p> <p><i>"Concealment of allocation was performed using sequentially numbered, sealed opaque envelopes."</i></p>
Sesgo de desarrollo	Enmascaramiento	Bajo riesgo	<p><i>"Study participant, research investigator and the rater were all blind to the treatment allocation."</i></p> <p><i>"Saffron and fluoxetine capsules were indistinguishable in their shape, size, texture, color and odor."</i></p>
Sesgo de detección	Ciego de los evaluadores acerca de los resultados	Bajo riesgo	<i>"Study participant, research investigator and the rater were all blind to the treatment allocation."</i>
Sesgo de deserción	Pérdidas no explicadas	Bajo riesgo	<p><i>"4 women were excluded from the trial due to their shift to moderate to severe depression..."</i></p> <p><i>"...frequencies of adverse events were not significantly different"</i></p>

			<i>between the 2 groups."</i>
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	<p><i>"Participants were also asked to immediately inform the research team about any unexpected symptom during the study period."</i></p> <p><i>"..frequencies of adverse events were not significantly different..."</i></p> <p><i>"Since the trial is not well powered, large clinical trials with longer treatment periods and comparison with placebo group would be appropriate.."</i></p>
Otros sesgos	Tamaño muestral Falta grupo placebo		<i>"Limitations of the present trial include lack of a placebo group, a small number of participants and short period of follow-up."</i>

AppleBy 1997

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Aleatorización y ocultación de la asignación	Bajo riesgo	<i>"Randomised, controlled treatment trial, double blind in relation to drug treatment..."</i>
Sesgo de desarrollo	Enmascaramiento	Bajo riesgo	<i>"Subjects were allocated to one of four treatment groups by using computer generated random numbers..."</i>
Sesgo de detección	Ciego de los evaluadores acerca de los resultados	Bajo riesgo	<p><i>"The assessment interviews were conducted by a psychiatrist blind to subject treatment group."</i></p> <p><i>"The counselling was delivered by a psychologist with no previous clinical training, supervised by a second psychiatrist; both were blind to drug treatment..."</i></p>
Sesgo de deserción	Pérdidas no explicadas	Riesgo poco claro	<p><i>"61 (70%) of whom completed 12 weeks of treatment."</i></p> <p><i>"Table 3 shows the number of drop outs, the duration of treatment received, and the reasons for dropping out in each</i></p>

			<p><i>treatment group.”</i></p> <p><i>“Drop out rates were similar in the four groups.”</i></p>
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Bajo riesgo	<p><i>“Two complete analyses were performed; in the first, only those subjects who completed treatment were included, while in the second (“intention to treat”) all subjects who were randomised were included.”</i></p> <p><i>“...because of the high variability in the responses over time within each of the study groups, the interaction between drug and counselling treatment was not significant.”</i></p>

Milgrom 2015

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Aleatorización y ocultación de la asignación	Riesgo poco claro	<p><i>“The study was a parallel 3-group randomised controlled trial (RCT).”</i></p> <p><i>“Consenting, eligible women were allocated to treatments at random in a 1:1:1 ratio.”</i></p> <p><i>“Of these referred women, 153 met all inclusion/exclusion criteria and a total of 45 women consented to be randomised (108 declined research participation).”</i></p> <p><i>“Thus, as a group, the participants in our sample may not reflect the wider population of postnatal women.”</i></p>
Sesgo de desarrollo	Enmascaramiento	Bajo riesgo	<p><i>“A variable-length permuted blocks randomisation schedule, generated and administered by an independent person, was prepared...”</i></p>
Sesgo de detección	Ciego de los evaluadores acerca de los	Bajo riesgo	<p><i>“A variable-length permuted blocks randomisation schedule,</i></p>

	resultados		<p><i>generated and administered by an independent person, was prepared prior to commencement of the trial and operated via telephone.</i></p> <p><i>"Psychologists delivering CBT kept weekly compliance checklists throughout the 12-week treatment period."</i></p>
Sesgo de deserción	Pérdidas no explicadas	Riesgo poco claro	<p><i>"inspection of the patterns of missing data and Little's MCAR test found that the main outcome variables met the conditions for multiple imputation..."</i></p> <p><i>"Women in the combined therapy discontinued medication after an average of 10.5 weeks, with five never starting..."</i></p> <p><i>"In the sertraline monotherapy group women discontinued medication after an average of 12.9 weeks, with four women failing to commence medication..."</i></p>
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Bajo riesgo	<p><i>"Despite this non-significant result at $\alpha < .017$, it is worth noting that (a) the result was near significance..."</i></p> <p><i>"No significant or indicative results emerged to warrant more formal moderation testing."</i></p>
Otros sesgos	Financiación parcial por empresa farmacéutica	Riesgo indeterminado	<p><i>"Neither funding body had any input into the study design, the analysis or interpretation of results, or the decision to publish the findings."</i></p>

Sharp 2010

Tipo de sesgo	Criterios de clasificación	Clasificación	Descripción
Sesgo de selección	Aleatorización y ocultación de la asignación	Bajo riesgo	<i>"two-arm individually randomised controlled trial."</i>

			<p><i>"One hundred and twenty-nine women were randomised to antidepressants and 125 women to listening visits."</i></p>
Sesgo de desarrollo	Enmascaramiento	Alto riesgo	<p><i>"It allowed for women to receive the alternative intervention if they had not responded to their allocated intervention or wished to change to, or add in, the alternative intervention at any time after 4 weeks."</i></p> <p><i>"This was an intentional part of the design, to allow clinicians and patients to adopt the treatment they thought appropriate once the initial randomisation had occurred."</i></p> <p><i>"...the majority had wanted to be randomised to listening visits."</i></p> <p><i>"...many women who received listening visits to start with went on to take antidepressants because they felt that they had not improved sufficiently. "</i></p>
Sesgo de detección	Ciego de los evaluadores acerca de los resultados	Riesgo poco claro	<p><i>"It allowed for women to receive the alternative intervention if they had not responded to their allocated intervention or wished to change to, or add in, the alternative intervention at any time after 4 weeks."</i></p> <p><i>"This was an intentional part of the design, to allow clinicians and patients to adopt the treatment they thought appropriate..."</i></p>
Sesgo de deserción	Pérdidas no explicadas	Bajo riesgo	<p><i>"Two hundred and sixty-nine women were eligible for entry into the trial, of whom 254 participated."</i></p> <p><i>"One criticism that could be made of the listening visits intervention is that we did not attempt to check fidelity to the method."</i></p>

			<p><i>"Of the 15 women referred directly by practitioners, two declined a home visit, four did not have an ICD-10 diagnosis of depression, four were randomised to antidepressants and five to listening visits."</i></p> <p><i>"Of the 4328 replies received (after the removal of the 19 duplicate responses described above), 155 (3.6%) women did not complete the initial ('screening') EPDS questionnaire."</i></p> <p><i>"...the total number of women to refuse the invitation to participate at the initial screening stage was 449 (10.4%)."</i></p>
Sesgo de notificación	Notificación selectiva de los resultados	Riesgo poco claro	<p><i>"As a result of the pragmatic nature of the trial, which allowed women to receive the alternative intervention instead of or as well as their randomised allocation after the 4-week assessment, the explanatory analyses at 18 weeks are more difficult to interpret."</i></p>

7.3 TABLAS RESUMEN

Deligiannidis et al. 2021

Referencia	Deligiannidis, K. M., Meltzer-Brody, S., Gunduz-Bruce, H., Doherty, J., Jonas, J., Li, S., Sankoh, A. J., Silber, C., Campbell, A. D., Werneburg, B., Kanes, S. J., & Lasser, R. (2021). Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. <i>JAMA Psychiatry</i> , 78(9), 951–959.
Estudio	<p>Diseño ensayo clínico aleatorizado de fase 3</p> <p>Objetivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Medir el cambio de puntuación de la escala HAMD-17 desde el inicio hasta el día 15 (grado de mejora) - Evaluar si la mejora se mantiene hasta el día 45 - Analizar otros efectos del tratamiento con la zuranolona - Control de seguridad y tolerabilidad del fármaco <p>Enmascaramiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - doble ciego
País	Estados Unidos
Población	<p>Número 150</p> <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> - mujeres con DPP, con una puntuación mayor o igual a 26 en la escala de

	<p>HAMD-17 al inicio</p> <p>Criterios exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Otros trastornos psiquiátricos - Antecedentes de riesgo de suicidio - Consumo de antidepresivos, ansiolíticos u otros fármacos psicoactivos - Enfermedad médica grave o inestable - Lactancia activa
Intervención / Comparación	<p>Seguimiento 6 semanas</p> <p>Pérdidas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo con zuranolona: 6 participantes - Placebo: 5 participantes
Principales escalas utilizadas	HAM-D17, MADRS, HAM-A
Resultados	<p>Reducción significativa de la sintomatología depresiva en el grupo de mujeres tratadas con zuranolona frente a las tratadas con placebo desde el día 15. Esta diferencia se mantiene hasta el día 45.</p> <p>Mejora en la puntuación en la escala HAM-D en el control del día 15:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zuranolona -17,8 puntos - Placebo -13,6 puntos - Diferencia media ajustada -4,2 puntos (IC 95%: -6.3 a -2 / p<0.001) <p>También se observa una mayor remisión en el grupo de la zuranolona frente al placebo en el día 15:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zuranolona 45% - Placebo 23%
Conclusiones	El tratamiento con zuranolona mostró una reducción significativa y rápida de los síntomas de DPP. Estos efectos se mantuvieron hasta el día 45 de seguimiento.

Deligiannidis et al. 2023

Referencia	Deligiannidis, K. M., Meltzer-Brody, S., Maximos, B., Peeper, E. Q., Freeman, M., Lasser, R., Bull no ock, A., Kotecha, M., Li, S., Forrestal, F., Rana, N., Garcia, M., Leclair, B., & Doherty, J. (2023). Zuranolone for the Treatment of Postpartum Depression. <i>The American Journal of Psychiatry</i> , 180(9), 668–675.
Estudio	<p>Diseño ensayo clínico aleatorizado de fase 3</p> <p>Objetivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar edificacia de zuranolona - Seguridad de zuranolona <p>Enmascaramiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - doble ciego
País	Estados Unidos
Población	<p>Número 196</p> <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres de 18 a 45 años - Diagnóstico de DPP en el tercer trimestre o en las 4 semanas tras el parto - Una puntuación mayor o igual a 26 en la escala HAMD-17 al inicio

	Criterios exclusión <ul style="list-style-type: none"> - Otros trastornos psiquiátricos - Antecedentes de riesgo de suicidio - Consumo de antidepresivos, ansiolíticos u otros fármacos psicoactivos - Enfermedad médica grave o inestable - Lactancia activa
Intervención / Comparación	Seguimiento 45 días tras inicio del tratamiento Pérdidas <ul style="list-style-type: none"> - Grupo zuranolona: 6 participantes - Grupo placebo: 5 participantes
Principales escalas utilizadas	HAM-D17, MADRS, HAM-A, EPDS
Resultados	<p>Las participantes del grupo de la zuranolona mostraron una reducción significativa en la puntuación en la escala de la depresión de Hamilton (HAM-D) frente a la puntuación del grupo tratado con placebo.</p> <p>Remisión (HAMD-17 \leq 7 día 15)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Zuranolona 45% - Placebo 23% - OR 2,5 (IC 95%: 1.2-5.2 / $p=0.01$)
Conclusiones	El tratamiento con zuranolona mostró una reducción significativa, dando una mejora rápida y que se mantiene con el tiempo de los síntomas de DPP.

Deligiannidis et al. 2023*

Referencia	Deligiannidis, K. M., Citrome, L., Huang, M. Y., Acaster, S., Fridman, M., Bonthapally, V., Lasser, R., & Kaner, S. J. (2023). Effect of Zuranolone on Concurrent Anxiety and Insomnia Symptoms in Women With Postpartum Depression. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> , 84(1).
Estudio	Diseño ensayo clínico aleatorizado de fase 3 Objetivos <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar efecto de la zuranolona en síntomas de insomnio y ansiedad en mujeres con DPP Enmascaramiento <ul style="list-style-type: none"> - doble ciego
País	Estados Unidos
Población	Número 150 Características <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres de entre 18 y 45 años - Puntuación elevada en escalas de ansiedad e insomnio Criterios exclusión <ul style="list-style-type: none"> - Otros trastornos psiquiátricos - Antecedentes de riesgo de suicidio - Consumo de antidepresivos, ansiolíticos u otros fármacos psicoactivos - Enfermedad médica grave o inestable - Lactancia activa

Intervención / Comparación	Seguimiento 45 días tras inicio del tratamiento Pérdidas <ul style="list-style-type: none"> - Grupo zuranolona: 5 participantes - Grupo placebo: 4 participantes
Principales escalas utilizadas	HAM-D17, HAM-A, EPDS
Resultados	El tratamiento con zuranolona mostró una reducción significativa en la puntuación en la escala HAM-D frente a la puntuación del grupo tratado con placebo. Remisión síntomas depresivos día 3 (p=0,003): <ul style="list-style-type: none"> - Zuranolona 18,9% - Placebo 2,7% Remisión síntomas depresivos día 15 (p=0,007): <ul style="list-style-type: none"> - Zuranolona 40,5% - Placebo 19,2% Además, se observaron mejoras en síntomas de ansiedad e insomnio en el grupo de mujeres tratadas con zuranolona.
Conclusiones	La zuranolona demostró ser eficaz en el tratamiento de los síntomas depresivos, de insomnio y ansiosos en mujeres con DPP. Revelando mejoras significativas de forma precoz y sostenida.

Kashani 2017

Referencia	Kashani, L., Eslatmanesh, S., Saedi, N., Niroomand, N., Ebrahimi, M., Hosseinian, M., Foroughifar, T., Salimi, S., & Akhondzadeh, S. (2017). Comparison of Saffron versus Fluoxetine in Treatment of Mild to Moderate Postpartum Depression: A Double-Blind, Randomized Clinical Trial. <i>Pharmacopsychiatry</i> , 50(2), 64–68.
Estudio	Diseño ensayo clínico aleatorizado, doble ciego Objetivos <ul style="list-style-type: none"> - Comparar la eficacia de la fluoxetina frente al azafrán en el tratamiento de la DPP Enmascaramiento <ul style="list-style-type: none"> - doble ciego
País	Irán
Población	Número 68 Características <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres de 18 a 45 años con DPP - Puntuación entre 10 y 18 en la escala Hamilton Criterios exclusión <ul style="list-style-type: none"> - Otros trastornos psiquiátricos graves - Uso de antidepresivos dos semanas antes del inicio del estudio - Lactancia activa - Enfermedades médicas graves o inestables
Intervención / Comparación	Seguimiento 6 semanas Pérdidas <ul style="list-style-type: none"> - Grupo del azafrán: 2 participantes
Principales	HAM-D17

escalas utilizadas	
Resultados	No se encontraron diferencias significativas entre el grupo tratado con azafrán y el grupo tratado con fluoxetina. Ambos tratamientos mostraron una reducción de los síntomas depresivos en la escala de Hamilton (HDRS) ($p=0,61$): <ul style="list-style-type: none"> - Azafrán 40,6% - Fluoxetina 50%
Conclusiones	Se observaron mejoras similares en la sintomatología depresiva en ambos grupos. El azafrán mostró una eficacia comparable a la fluoxetina. Sin embargo, el tamaño reducido de la muestra y la corta duración del periodo de seguimiento limitan hacen que los resultados no sean del todo confiables.

Yonkers 2008

Referencia	Yonkers, K. A., Lin, H., Howell, H. B., Heath, A. C., & Cohen, L. S. (2008). Pharmacologic treatment of postpartum women with new-onset major depressive disorder: a randomized controlled trial with paroxetine. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> , 69(4), 659–665.
Estudio	Diseño ensayo clínico aleatorizado, doble ciego Objetivos <ul style="list-style-type: none"> - Comparar la eficacia de la paroxetina frente al placebo en mujeres con DPP Enmascaramiento <ul style="list-style-type: none"> - doble ciego
País	Estados Unidos
Población	Número 70 Características <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres de 18 a 45 años - Diagnóstico de depresión en las primeras 4 semanas tras el parto Criterios exclusión <ul style="list-style-type: none"> - Otros trastornos psiquiátricos graves - Toma de antidepresivos en las 2 semanas antes del inicio del estudio - Lactancia activa - Enfermedades médicas graves o inestables
Intervención / Comparación	Seguimiento 8 semanas Pérdidas <ul style="list-style-type: none"> - Grupo paroxetina: 4 participantes - Grupo placebo: 3 participantes
Principales escalas utilizadas	HAM-D17, CGI-S
Resultados	Tanto el grupo tratado con paroxetina como el del placebo mostraron mejoras en la puntuación de la escala HAM-D17, aunque no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la puntuación en la escala de ambos grupos. Mayor remisión de los síntomas depresivos en el grupo tratado con paroxetina frente al grupo tratado con placebo: <ul style="list-style-type: none"> - Paroxetina 37%

	<ul style="list-style-type: none"> - Placebo 15% - OR 3,5 (IC 95% entre 1,1 y 11,5) (p=0,04)
Conclusiones	El tratamiento con paroxetina demostró ser más eficaz que el placebo para conseguir la remisión de los síntomas en mujeres con DPP. Aún así, debido al tamaño de muestra reducido y la elevada tasa de abandono, los resultados no son extrapolables y se requiere de estudios con mayor potencia para sacar conclusiones.

Bloch 2012

Referencia	Bloch, M., Meiboom, H., Lorberblatt, M., Bluvstein, I., Aharonov, I., & Schreiber, S. (2012). The effect of sertraline add-on to brief dynamic psychotherapy for the treatment of postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>The Journal of Clinical Psychiatry</i> , 73(2), 235–241.
Estudio	<p>Diseño ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Objetivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar si la sertralina junto a la psicoterapia mejora los síntomas de la DPP <p>Enmascaramiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - doble ciego
País	Israel
Población	<p>Número 80</p> <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres de 18 a 45 años - Diagnosticadas de DM según DSM-IV-TR, con inicio en los 2 meses tras el parto <p>Criterios exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mayor o igual a 30 en la escala MADRS - Ideación suicida - Síntomas psicóticos o trastorno bipolar - Episodio depresivo actual de más de 6 meses - Tratamiento actual con antidepresivos o historial de fracaso de tratamiento con estos fármacos - Enfermedad física grave o trastornos de adicción
Intervención / Comparación	<p>Seguimiento 8 semanas (fase doble ciego) y 4 semanas (fase abierta)</p> <p>Pérdidas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo sertralina: 4 participantes - Grupo placebo: 5 participantes
Principales escalas utilizadas	MADRS, EPDS, CGI-S
Resultados	<p>Tanto el grupo tratado con psicoterapia más sertralina como el grupo de psicoterapia y placebo mostraron mejoras significativas en la puntuación de la escala MADRS y EPDS.</p> <p>No se encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la mejoría de los síntomas depresivos. Tasa de respuesta al tratamiento (p=0,33)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sertralina 70% - Placebo 50%

Conclusiones	No se encontraron beneficios adicionales significativos al añadir sertralina a la psicoterapia en comparación con el grupo de psicoterapia con placebo.
--------------	---

Chibanda 2014

Referencia	Chibanda, D., Shetty, A. K., Tshimanga, M., Woelk, G., Stranix-Chibanda, L., & Rusakaniko, S. (2014). Group problem-solving therapy for postnatal depression among HIV-positive and HIV-negative mothers in Zimbabwe. <i>Journal of the International Association of Providers of AIDS Care</i> , 13(4), 335–341.
Estudio	<p>Diseño: ensayo clínico aleatorizado, controlado</p> <p>Objetivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evalúa eficacia amitriptilina frente a la terapia grupal para la DPP <p>Enmascaramiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - parcial
País	Zimbabue
Población	<p>Número 58</p> <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres mayores de 18 años - Diagnosticadas de DPP según los criterios DSM-IV - Puntuación mayor o igual a 11 en la Escala de Depresión Postnatal de Edimburgo (EPDS) - Residencia en Zimbabue <p>Criterios exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Presentar síntomas psicóticos - Ideas suicidas - Incapacidad para dar el consentimiento informado
Intervención / Comparación	<p>Seguimiento 6 semanas</p> <p>Pérdidas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo amitriptilina: 6 participantes - Grupo terapia: 3 participantes
Principales escalas utilizadas	EPDS
Resultados	<p>Mayor reducción de síntomas depresivos en el grupo con terapia grupal en comparación con el grupo de amitriptilina.</p> <p>Reducción en la puntuación con la escala EPDS:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terapia Grupal: -8.22 (DE 3.6) - Amitriptilina: -10.7 (DE 2.7) - Diferencia significativa: $p = 0.0097$
Conclusiones	La terapia grupal se mostró más efectiva y aceptable como intervención en el tratamiento de mujeres con DPP

AppleBy 1997

Referencia	Appleby, L., Warner, R., Whitton, A., & Faragher, B. (1997). A controlled study of fluoxetine and cognitive-behavioural counselling in the treatment of postnatal depression. <i>BMJ (Clinical Research Ed.)</i> , 314(7085), 932-936.
Estudio	<p>Diseño ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Objetivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar eficacia de la fluoxetina y sesiones de terapia cognitivo-conductual en mujeres con DPP <p>Enmascaramiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - doble ciego
País	Reino Unido
Población	<p>Número 87</p> <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres diagnosticadas de DPP según criterios clínicos evaluadas entre las 6 y 8 semanas tras el parto - Mujeres con edades entre los 23 y los 27 años - Escala EPDS ≥ 10 - Escala CIS-R ≥ 12 <p>Criterios exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Depresión crónica o resistente - Consumo activo de sustancias adictivas - Enfermedades graves que requieran seguimiento u hospitalización - Lactancia materna
Intervención / Comparación	<p>Seguimiento 12 semanas</p> <p>Pérdidas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo fluoxetina: 10 participantes - Grupo placebo: 16 participantes
Principales escalas utilizadas	EPDS, HAM-D
Resultados	<p>Las mujeres del grupo de tratamiento con fluoxetina (ISRS) mostraron una mejoría significativamente mayor en los síntomas de la DPP frente a las del grupo con placebo.</p> <ul style="list-style-type: none"> - OR de mejoría clínica con fluoxetina contra placebo es de 4,2 (IC 95%) <p>Las mujeres tratadas con fluoxetina tenían más de 4 veces la posibilidad de mejorar que las que fueron tratadas con placebo.</p> <p>La mejoría se muestra evidente desde las primeras semanas de tratamiento.</p>
Conclusiones	<p>Ambos tratamientos, la terapia cognitivo-conductual y la fluoxetina, demostraron ser efectivos para la DPP.</p> <p>La terapia con fluoxetina mostró mejoras significativas desde etapas más tempranas.</p>

Sharp 2010

Referencia	Sharp, D. J., Chew-Graham, C. A., Tylee, A., Lewis, G., Howard, L., Anderson, I., Abel, K.,
------------	---

	<p>Turner, K. M., Hollinghurst, S. P., Tallon, D., McCarthy, A., & Peters, T. J. (2010). A pragmatic randomised controlled trial to compare antidepressants with a community-based psychosocial intervention for the treatment of women with postnatal depression: the RESPOND trial. <i>Health Technology Assessment (Winchester, England)</i>, 14(43), 1–181.</p>
Estudio	<p>Diseño ensayo clínico aleatorizado</p> <p>Objetivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Comparar la eficacia de los antidepresivos frente a visitas de escucha en mujeres con DPP. - Evaluar el grado de aceptación de los tratamientos tanto por las pacientes como por el personal sanitario <p>Enmascaramiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - no enmascarado
País	Reino Unido
Población	<p>Número 254</p> <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres con diagnóstico de DPP según los criterios CIE-10 - Puntuación ≥ 13 en la escala EPDS - Mayores de 18 años <p>Criterios exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Otra patología psiquiátrica como psicosis - Abuso de drogas y alcohol - Muerte neonatal - Adopción del bebé - Tratamiento con antidepresivos durante la fase de reclutamiento
Intervención / Comparación	<p>Seguimiento 18 semanas</p> <p>Pérdidas</p> <p>a las 4 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo de ISRS 15 participantes - Grupo visitas de escucha 21 participantes <p>a las 18 semanas</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo ISRS 20 participantes - Grupo visitas escucha 28 participantes
Principales escalas utilizadas	EPDS
Resultados	<p>El grupo de tratamiento con ISRS mostró una mejoría significativamente mayor de la sintomatología depresiva que el grupo de visitas de escucha en las 4 primeras semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Grupo ISRS mejoría 45% (EPDS < 13) - Grupo escucha mejoría 20% (EPDS < 13) <p>Sin embargo, el grupo de escucha activa no había comenzado todavía con las visitas.</p> <p>A las 18 semanas la diferencia entre ambos grupos no fue estadísticamente significativa</p> <ul style="list-style-type: none"> - OR 1,5 (IC 95%, 0,8 a 2,6)

	Ya que a partir de las 4 semanas muchas mujeres recibieron los dos tratamientos.
Conclusiones	<p>Los antidepresivos se mostraron más efectivos a corto plazo (a las 4 semanas) en el tratamiento de mujeres con DPP.</p> <p>A las 18 semanas no se encontraron diferencias significativas, posiblemente causado por los cambios de grupo de las participantes a partir de las 4 semanas.</p> <p>Importancia del abordaje temprano de esta patología.</p> <p>La percepción del tratamiento por parte de las pacientes influye de forma notable en los resultados. Ya que muchas mujeres rechazan el tratamiento farmacológico por miedo o estigmas sociales.</p>

Wisner 2015

Referencia	<i>Wisner, K. L., Sit, D. K. Y., Moses-Kolko, E. L., Driscoll, K. E., Prairie, B. A., Stika, C. S., Eng, H. F., Dills, J. L., Luther, J. F., & Wisniewski, S. R. (2015). Transdermal Estradiol Treatment for Postpartum Depression: A Pilot, Randomized Trial. Journal of Clinical Psychopharmacology, 35(4), 389–395.</i>
Estudio	<p>Diseño ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo</p> <p>Objetivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar la eficacia del tratamiento con sertralina frente a estradiol y placebo para la DPP. <p>Enmascaramiento</p> <ul style="list-style-type: none"> - doble ciego
País	Estados Unidos
Población	<p>Número 85</p> <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres diagnosticadas de DPP según los criterios DSM-IV - Edades comprendidas entre 18 y 40 años. - Puntuación mínima en la escala SIGH-ADS29 de 18 <p>Criterios exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Otros trastornos psiquiátricos como bipolaridad o episodios psicóticos en los últimos meses - Tabaquismo intenso - Abuso de sustancias - Antecedentes de alteraciones de la coagulabilidad o historia de cáncer de mama, ovario o útero - Uso de tratamiento para la depresión
Intervención / Comparación	<p>Seguimiento 8 semanas</p> <p>Pérdidas 23 participantes abandonaron el estudio antes de acabar el seguimiento. No se especifica a qué grupo pertenecía cada una.</p>
Principales escalas utilizadas	SIGH-ADS29

Resultados	<p>Las mujeres del grupo de tratamiento con sertralina mostraron mejoría en sus síntomas pero no se observa una diferencia clara con el resto de los grupos del estudio.</p> <p>Tasas de remisión (≤ 8 en la escala SIGH-ADS29) $p=0,94$:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Placebo 31% - Estradiol 26,9% - - Sertralina 30% <p>Las concentraciones en sangre de estradiol fueron más bajas de lo esperado. Esto pudo influir en la falta de eficacia observada.</p>
Conclusiones	No se encontraron diferencias significativas en la eficacia de los diferentes tratamientos de la DPP.

Milgrom 2015

Referencia	<i>Milgrom, J., Gemmill, A. W., Ericksen, J., Burrows, G., Buist, A., & Reece, J. (2015). Treatment of postnatal depression with cognitive behavioural therapy, sertraline and combination therapy: a randomised controlled trial. The Australian and New Zealand Journal of Psychiatry, 49(3), 236–245.</i>
Estudio	<p>Diseño ensayo clínico aleatorizado de tres grupos</p> <p>Objetivos</p> <ul style="list-style-type: none"> - Evalúa la eficacia de los tratamientos con ISRS (sertralina) frente a terapia cognitivo-conductual y la combinación de ambas <p>Enmascaramiento no enmascarado (abierto)</p>
País	Australia
Población	<p>Número 45</p> <p>Características</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mujeres diagnosticadas de DPP según los criterios DSM-IV - Puntuación elevada en la escala EPDS - Madres mayores de 18 años <p>Criterios exclusión</p> <ul style="list-style-type: none"> - Otros trastornos psiquiátricos, excepto ansiedad - Tratamiento con antidepresivos reciente - Depresión psicótica o riesgo elevado de suicidio - Consumo excesivo de sustancias como cafeína o tabaco
Intervención / Comparación	<p>Seguimiento 12 semanas más control adicional a las 24 semanas</p> <p>Pérdidas no se reportan pérdidas durante el estudio</p>
Principales escalas utilizadas	EPDS, BDI-II
Resultados	Los tres grupos demostraron una mejora significativa en la sintomatología de la DPP.

	<p>La terapia cognitivo-conductual es el grupo de tratamiento que mostró mejores resultados tras el control a las 12 semanas</p> <p>Reducción en la puntuación media en la escala EPDS a las 12 semanas:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Terapia cognitivo conductual 11 puntos - Sertralina 6,7 puntos - Combinación 9 puntos
Conclusiones	La terapia cognitivo-conductual fue el que se mostró más eficaz en el tratamiento de la DPP

7.4 TABLA PRISMA

Sección/ tema	#	Ítem	Presente en página #
TÍTULO			
Título	1	Identificar la publicación como revisión sistemática, metaanálisis o ambos.	1
RESUMEN			
Resumen estructurado	2	Facilitar un resumen estructurado que incluya, según corresponda: antecedentes; objetivos; fuente de los datos; criterios de elegibilidad de los estudios, participantes e intervenciones; evaluación de los estudios y métodos de síntesis; resultados; limitaciones; conclusiones e implicaciones de los hallazgos principales; número de registro de la revisión sistemática.	3-6
INTRODUCCIÓN			
Justificación	3	Describir la justificación de la revisión en el contexto de lo que ya se conoce sobre el tema.	11
Objetivos	4	Plantear de forma explícita las preguntas que se desea contestar en relación con los participantes, las intervenciones, las comparaciones, los resultados y el diseño de los estudios (PICOS).	11-12
MÉTODOS			
Protocolo y registro	5	Indicar si existe un protocolo de revisión al se pueda acceder (por ejemplo, dirección web) y, si está disponible, la información sobre el registro, incluyendo su número de registro.	-
Criterios de elegibilidad	6	Especificar las características de los estudios (por ejemplo, PICOS, duración del seguimiento) y de las características (por ejemplo, años abarcados, idiomas o estatus de publicación) utilizadas como criterios de elegibilidad y su justificación.	14
Fuentes de información	7	Describir todas las fuentes de información (por ejemplo, bases de datos y períodos de búsqueda, contacto con los autores para identificar estudios adicionales, etc.) en la	12

		búsqueda y la fecha de la última búsqueda realizada.	
Búsqueda	8	Presentar la estrategia completa de búsqueda electrónica en, al menos, una base de datos, incluyendo los límites utilizados de tal forma que pueda ser reproducible.	12-13
Selección de los estudios	9	Especificar el proceso de selección de los estudios (por ejemplo, el cribado y la elegibilidad incluidos en la revisión sistemática y, cuando sea pertinente, incluidos en el metaanálisis).	14
Proceso de recopilación de datos	10	Describir los métodos para la extracción de datos de las publicaciones (por ejemplo, formularios dirigidos, por duplicado y de forma independiente) y cualquier proceso para obtener y confirmar datos por parte de los investigadores.	14
Lista de datos	11	Listar y definir todas las variables para las que se buscaron datos (por ejemplo, PICOS fuente de financiación) y cualquier asunción y simplificación que se hayan hecho.	14
Riesgo de sesgo en los estudios individuales	12	Describir los métodos utilizados para evaluar el riesgo de sesgo en los estudios individuales (especificar si se realizó al nivel de los estudios o de los resultados) y cómo esta información se ha utilizado en la síntesis de datos.	14, 20-33
Medidas de resumen	13	Especificar las principales medidas de resumen (por ejemplo, razón de riesgos o diferencia de medias).	16-17
Síntesis de resultados	14	Describir los métodos para manejar los datos y combinar resultados de los estudios, si se hiciera, incluyendo medidas de consistencia (por ejemplo, I^2) para cada metaanálisis.	16-17

Riesgo de sesgo entre los estudios	15	Especificar cualquier evaluación del riesgo de sesgo que pueda afectar la evidencia acumulativa (por ejemplo, sesgo de publicación o comunicación selectiva).	18-20
Análisis adicionales	16	Describir los métodos adicionales de análisis (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión), si se hiciera, indicar cuáles fueron preespecificados.	16-17
RESULTADOS			
Selección de estudios	17	Facilitar el número de estudios cribados, evaluados para su elegibilidad e incluidos en la revisión, y detallar las razones para su exclusión en cada etapa, idealmente mediante un diagrama de flujo.	17-18
Características de los estudios	18	Para cada estudio presentar las características para las que se extrajeron los datos (por ejemplo, tamaño, PICOS y duración del seguimiento) y proporcionar las citas bibliográficas.	20-33, 61-72
Riesgo de sesgo en los estudios	19	Presentar datos sobre el riesgo de sesgo en cada estudio y, si está disponible, cualquier evaluación del sesgo en los resultados (ver ítem 12).	18-19, 47-61

Resultados de los estudios individuales	20	Para cada resultado considerado para cada estudio (beneficios o daños), presentar: a) el dato resumen para cada grupo de intervención y b) la estimación del efecto con su intervalo de confianza, idealmente de forma gráfica mediante un diagrama de bosque (forest plot).	33-39
Síntesis de los resultados	21	Presentar resultados de todos los metaanálisis realizados, incluyendo los intervalos de confianza y las medidas de consistencia.	33-39
Riesgo de sesgo entre los estudios	22	Presentar los resultados de cualquier evaluación del riesgo de sesgo entre los estudios (ver ítem 15).	40-41
Análisis adicionales	23	Facilitar los resultados de cualquier análisis adicional, en el caso de que se hayan realizado (por ejemplo, análisis de sensibilidad o de subgrupos, metarregresión [ver ítem 16])	36
DISCUSIÓN			
Resumen de la evidencia	24	Resumir los hallazgos principales, incluyendo la fortaleza de las evidencias para cada resultado principal; considerar su relevancia para grupos clave (por ejemplo, proveedores de cuidados, usuarios y decisores en salud).	39
Limitaciones	25	Discutir las limitaciones de los estudios y de los resultados (por ejemplo, riesgo de sesgo) y de la revisión (por ejemplo, obtención incompleta de los estudios identificados o comunicación selectiva).	40-41
Conclusiones	26	Proporcionar una interpretación general de los resultados en el contexto de otras evidencias así como las implicaciones para la futura investigación.	41-42
FINANCIACIÓN			
Financiación	27	Describir las fuentes de financiación de la revisión sistemática y otro tipo de apoyos (por ejemplo, aporte de los datos), así como el rol de los financiadores en la revisión sistemática.	-