



**EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO HORMONAL EN**  
**LA DEPRESIÓN POSTPARTO:**  
**UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Trabajo de Final de Grado en Medicina  
Curso académico 2020-2021

Autora: Laura Tarongí Marco

Tutora: María José Sánchez Catalán

Unidad Predepartamental de Medicina

Facultad de Ciencias de la Salud



## TRABAJO DE FIN DE GRADO (TFG) - MEDICINA

EL/LA PROFESOR/A TUTOR/A hace constar su **AUTORIZACIÓN** para la Defensa Pública del Trabajo de Fin de Grado y **CERTIFICA** que el/la estudiante lo ha desarrollado a lo largo de 6 créditos ECTS (150 horas)

**TÍTULO del TFG: Evaluación del Tratamiento Hormonal en la Depresión Postparto: una revisión sistemática.**

**ALUMNO/A:** Laura Tarongi Marco

**DNI:** 20923286W

**PROFESOR/A TUTOR/A:** María José Sánchez Catalán

Fdo (Tutor/a): .....

**COTUTOR/A INTERNO/A (Sólo en casos en que el/la Tutor/a no sea profesor/a de la Titulación de Medicina):**

Fdo (CoTutor/a interno): .....

## ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	4
RESUMEN / ABSTRACT.....	5
EXTENDED SUMMARY .....	7
1. INTRODUCCIÓN.....	10
1.1. ¿Qué es la depresión postparto?.....	10
1.2. Factores de riesgo de la depresión postparto .....	10
1.3. Diagnóstico de la depresión postparto .....	11
1.4. Mecanismos endocrinos y neurobiológicos que contribuyen al desarrollo de la depresión postparto .....	13
1.5. Tratamiento actual de la depresión postparto .....	15
1.6. Justificación del estudio .....	16
2. OBJETIVOS .....	17
3. METODOLOGÍA .....	18
3.1. Variables del estudio .....	18
3.2. Criterios de selección de los estudios.....	18
3.3. Estrategia de búsqueda .....	19
3.4. Extracción de datos .....	22
3.5. Evaluación de la calidad metodológica .....	22
4. RESULTADOS.....	23
4.1. Efecto del tratamiento hormonal con brexanolona en la depresión postparto .....	23
4.2. Efecto del tratamiento hormonal con oxitocina en la depresión postparto .....	27
4.3. Efecto del tratamiento hormonal con estradiol en la depresión postparto .....	31
4.4. Valoración del riesgo de sesgo.....	32
5. DISCUSIÓN .....	33
5.1. Limitaciones del estudio .....	35
6. CONCLUSIONES .....	37
7. BIBLIOGRAFÍA .....	38
8. ANEXOS .....	45
8.1. Edinburgh postnatal depression scale .....	45
8.2. Postpartum depression screening scale .....	46
8.3. Patient Health Questionnaire .....	47
8.4. Beck's Depression Inventory .....	48
8.5. Tabla resumen de los ensayos clínicos analizados en la presente revisión sistemática .....	50
8.6. Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos seleccionados .....	54

## ABREVIATURAS

ACTH: Hormona adrenocorticotrópica  
ANPS: Affective Neuroscience Personality Scale  
ATC: Antidepresivos Tricíclicos  
BDI: Beck Depression Inventory  
CGI-I: Clinical Global Impression Improvement  
COWAT: Controlled Oral Word Association Test  
DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual, 5th edition  
EPDS: Edinburgh Postpartum Depression Scale  
FDA: Food and Drug Administration  
GABA: Ácido gamma-aminobutírico  
HDRS: Hamilton Depression Rating Scale  
HPA: Hipotalámico pituitario adrenal  
IC: Intervalo de Confianza  
IRSN: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Norepinefrina  
ISRS: Inhibidores de la Recaptación de Serotonina  
MADRS: Montgomery Asberg Depression Rating Scale  
MeSH: Medical Subject Headings  
mRNA: Ácido Ribonucleico mensajero  
OMS: Organización Mundial de la Salud  
PDSS: Postpartum Depression Screening Scale  
PHQ9: Patient Health Questionnaire  
PNTQ: Postnatal Negative Thoughts Questionnaire  
PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews  
RR: Riesgo Relativo  
SWAP: Shedler-Western Assessment Procedure  
WHO: World Health Organization

## RESUMEN

**Introducción:** La depresión postparto es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo y periparto, afectando al vínculo materno-filial y con un riesgo asociado para el adecuado desarrollo emocional, cognitivo y físico del recién nacido; además, supone un riesgo de abuso infantil y de suicidio materno. Los cambios en los niveles de hormonas sexuales durante la gestación/lactancia y su efecto en la regulación del eje hipotalámico-hipofisario-adrenal contribuyen a la fisiopatología de la depresión postparto. Por ello, algunas líneas de investigación exploran el posible tratamiento hormonal de este trastorno. **Objetivos:** La finalidad de este estudio es analizar el impacto del tratamiento hormonal en la clínica y los síntomas de la depresión postparto. **Metodología:** Tras la aplicación de criterios de inclusión/exclusión y revisión exhaustiva de la bibliografía, se seleccionaron 11 ensayos clínicos para esta revisión sistemática, obtenidos a partir de las bases de datos PubMed, Cochrane y WebOfScience. Se analizó también la calidad metodológica de cada ensayo clínico. **Resultados:** Los ensayos clínicos que evaluaron el impacto del tratamiento con brexanolona, demostraron un efecto beneficioso en la remisión de los síntomas de la depresión postparto, así como una buena tolerancia y seguridad. Los ensayos clínicos con oxitocina y estradiol no mostraron un impacto tan significativo y beneficioso en la modificación de la clínica de la depresión postparto. **Conclusión:** Los efectos del tratamiento hormonal para la depresión postparto son prometedores, sin embargo, se requiere de más investigaciones en este campo y de una mayor estandarización de los criterios de valoración clínica. **Palabras clave:** Depresión postparto, tratamiento hormonal, progesterona, oxitocina, estrógenos.

## ABSTRACT

**Introduction:** Postpartum depression is one of the most frequent pregnancy and peripartum complications which negatively affects the relationship between the mother and her offspring and it is also associated with a risk of inadequate emotional, cognitive and physical development of the offspring. Moreover, postpartum depression is also associated with a high risk of child abuse and maternal suicide. Hormonal changes during pregnancy and lactation and its influence on the functioning of the hipotalamic-pituitary-adrenal axis may contribute to the pathophysiological mechanism of postpartum depression. Therefore, some current research studies are aimed to explore the possible hormonal treatment of this disorder. **Objectives:** The main goal of the present study is to assess the effect of the hormonal treatment on postpartum depression symptomatology. **Methodology:** Following application of the inclusion/exclusion criteria and an exhaustive research of the literature in several database as PubMed, Cochrane and WebOfScience, a total of 11 clinical trials were included for this systematic review. The methodological quality was also assessed for each clinical trial. **Results:** The clinical trials evaluating the effect of the hormonal treatment with brexanolone, showed a reduction and remission of symptoms of postpartum depression, as well as good tolerance and safety profile. However, clinical trials evaluating the effect of oxytocin and estradiol do not show such a positive and significant impact on postpartum depression. **Conclusion:** Hormonal treatment application for postpartum depression patients has promising effects, however future research on this field is needed. Likewise, common and standardized clinical assessment criteria are required for future studies. **Key words:** Postpartum depression, hormonal treatment, progesterone, oxytocin, estrogens.

## **EXTENDED SUMMARY**

### **Introduction:**

Postpartum depression is considered as a major depressive disorder and one of the most frequent pregnancy and peripartum complications. According to the World Health Organization (WHO) data, this mental disorder affects 10% of pregnant women and 13% of women in the postpartum period. Postpartum depression negatively affects the relationship between the mother and the offspring; in fact, it is associated with a high risk of inadequate emotional, cognitive and physical child development. Likewise, it is also associated with a high risk of child abuse and maternal suicide. Nevertheless, the exact pathophysiological mechanism underlying postpartum depression development remains poorly understood. Hormonal levels fluctuations (estrogens, progesterone and oxytocin) throughout pregnancy and the postpartum period and the effect of these hormones on the regulation of the hipotalamic-pituitary-adrenal axis, might play a role in the development of postpartum depression. Nowadays, the gold-standard treatment for postpartum depression is with selective serotonin reuptake inhibitors, the most commonly used is sertraline, although only 43-88% of women receiving this treatment have satisfying outcomes. The current treatment options for postpartum depression have been adapted from the major depressive disorder treatment. Overall, the use of non-specific treatments for postpartum depression and the fact that the relationship between reproductive hormones and affective disorders has been demonstrated, lead to research studies exploring the possibility of a specific hormonal treatment for postpartum depression.

### **Objectives:**

- The main goal of the present systematic review is to analyze the current scientific evidence about the effects of hormonal treatment on patients previously diagnosed with postpartum depression.
- The specific objectives are:
  - To explore the association between hormonal levels (progesterone, oxytocin and estradiol) and postpartum depression.
  - To analyze the efficacy of hormonal treatment (progesterone, oxytocin and estradiol) on women patients with postpartum depression, compared to placebo, by assessing the reduction or remission of depressive symptoms.
  - To assess the safety profile of the hormonal treatments.

### **Methodology:**

Following application of the inclusion and exclusion criteria, an exhaustive and structured research of the literature was performed using three databases: PubMed, Cochrane Library and WebOfScience. A total of 11 clinical trials were included in this systematic review. In order to assess each clinical trial, some information was collected: author, country, year of publication, title of the study, the hormonal treatment applied, characteristics of the sample of patients, diagnostic scale

used for inclusion criteria, pharmacological dose, follow-up period, objectives and results of each clinical trial. The methodological quality was assessed according to the Cochrane's Manual 5.1.0. To this end, possible biases in each clinical trial were analyzed: selection (randomization of patients), performance (blinding of the patients and experimenters), detection bias (blinding of outcome experimenters), attrition (incomplete outcome data) and notification biases.

### **Results:**

A total of 11 clinical trials were included in this systematic review, 3 of them evaluated the effect of hormonal treatment with brexanolone in postpartum depression, 6 the effect of hormonal treatment with oxytocin and 2 of them the effect of hormonal treatment with estradiol. On one hand, the clinical trials exploring the effect of brexanolone treatment, administered by an intravenous infusion and also named SAGE-547, on postpartum depression, concluded that the hormonal treatment has a positive and sharp effect on decreasing depressive symptoms of the patients. Moreover, the registered secondary effects of brexanolone treatment were classified with a low-moderate intensity and short lasting, being the most frequent ones headache, dizziness and somnolence. On the other hand, clinical trials exploring the effect of hormonal treatment with oxytocin and estrogens, do not describe such a significant and beneficial impact on women suffering postpartum depression.

Finally, an assessment of several risk of biases was performed for each clinical trial. In summary, 1 clinical trial was classified as a high risk study, 1 as a moderate risk study and 9 clinical trials as studies with low risk of bias.

### **Discussion:**

This systematic review offers an overall and updated view of the current studies and advances in hormonal treatment for patients with postpartum depression. Among all the revised articles, 11 clinical trials were included in this study, 3 of them exploring the effect of brexanolone, 6 of them the effect of oxytocin and 2 of them the effect of estradiol in the decrease or remission of postpartum depressive symptoms. Brexanolone has been proved as the most beneficial hormonal treatment for patients with postpartum depression, whereas clinical trials studies assessing oxytocin or estrogens as hormonal treatment did not show such positive results. However, it is important to highlight that validated and specific postpartum depression scales to assess clinical data were used in the clinical trials exploring the effect of brexanolone on postpartum depression whereas most of the clinical trials exploring the effect of oxytocin or estrogens on postpartum depression used a wide and heterogeneous range of scales and questionnaires to collect clinical data. Thus, the results and derived conclusions of those clinical trials were sometimes confusing and difficult to interpret altogether.

Otherwise, the number of clinical trials on this topic was relatively scarce, probably due to the fact that women with postpartum depression, most of them under lactation period, are not always

willing to participate on clinical trials assessing pharmacological treatments, since it entails ethical limitations, as it can affect the newborn. Thereby, in the context of postpartum depression, there are several trials exploring the effect of non pharmacological interventions for postpartum depression, such as mindfulness, acupuncture, psychotherapy, yoga, social support, etc.

Regarding the limitations of the present systematic review, even though an exhaustive research was performed, some relevant studies on the topic might have been lost. However, the main limitation is has been the huge heterogeneity of the clinical trials and their derived results, leading to difficulties to perform a quantitative analyses of the clinical trials.

**Conclusion:**

In conclusion, the hormonal treatment of postpartum depression is yielding promising results, but further research on this topic remains necessary. Moreover, the standardization of clinical assessment criteria are required for future studies on postpartum depression.

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 ¿Qué es la depresión postparto?

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la depresión postparto afecta mundialmente alrededor de a un 10% de las mujeres embarazadas y a un 13% de las mujeres en el periodo postparto, siendo estas cifras ligeramente más elevadas en los países desarrollados; 15'6% y 19'8% respectivamente. <sup>(1)</sup>

La depresión postparto se considera un cuadro de depresión mayor, definido por el *Diagnostic and Statistical Manual, 5th edition (DSM-5)* como un episodio que puede comenzar a partir del tercer trimestre de embarazo hasta incluso cuatro semanas postparto, de mínimo dos semanas de duración y que incluye cinco o más de los siguientes síntomas: estado de ánimo depresivo la mayor parte del día, marcada disminución del interés o placer en todas o casi todas las actividades durante la mayor parte del día (anhedonia), aumento o pérdida significativa (>5%) de peso, disminución o aumento del apetito, insomnio o hipersomnias, agitación o retraso psicomotor, fatiga o pérdida de energía, sentimientos de inutilidad o de culpa excesiva o inapropiada, capacidad disminuida para pensar o concentrarse o indecisión y pensamientos recurrentes de muerte o suicidio, intento de suicidio o un plan específico para ello <sup>(2)</sup>.

La depresión postparto es una de las complicaciones más frecuentes del embarazo y periparto, afectando tanto a la madre como al recién nacido y a la relación entre ellos. Este cuadro se traduce en un vínculo materno filial débil e inseguro y en conductas parentales desfavorables <sup>(3)</sup> que conllevan un riesgo para el adecuado desarrollo emocional, cognitivo, conductual y físico del recién nacido que puede tener repercusiones incluso a largo plazo <sup>(4)</sup>. También conlleva un riesgo importante de abuso infantil y de suicidio materno en el periodo postparto <sup>(5)</sup>.

## 1.2 Factores de riesgo de la depresión postparto

Los antecedentes psiquiátricos previos o durante el embarazo suponen uno de los mayores riesgos para el desarrollo de depresión postparto. Entre ellos, los más destacables son los antecedentes de trastorno de depresión mayor, ansiedad, depresión postparto y trastornos de la personalidad <sup>(3)</sup>.

A pesar de que los antecedentes psiquiátricos suponen el mayor predictor de depresión postparto, otro de los factores que contribuyen a una mayor susceptibilidad es haber vivido situaciones adversas estresantes para la madre, entre las que se incluyen con gran evidencia los abusos físicos, psicológicos o sexuales <sup>(6, 7)</sup>.

Varios estudios describen que la edad materna también tiene cierta asociación con la depresión postparto, suponiendo un mayor riesgo los embarazos en mujeres menores de 24 años y mayores de 35 años <sup>(8)</sup>. En mujeres sin antecedentes de depresión, hay un mayor riesgo de desarrollar depresión postparto en las embarazadas menores de 24 años, puesto que el embarazo en la adolescencia supone un gran reto personal. Por otro lado, en el caso de pacientes con antecedentes de depresión, se ha observado un mayor riesgo de desarrollar depresión postparto en mujeres mayores de 35 años <sup>(9)</sup>.

Además, el nivel socioeconómico contribuye de forma significativa en un aumento del riesgo de desarrollar depresión postparto. El nivel socioeconómico incluye, entre otros factores, la educación, los ingresos económicos y el tipo de empleo <sup>(10)</sup>.

En cuanto a los factores obstétricos, se ha descrito una relación entre los partos pretérmino (previos a la semana 37 de gestación) y la depresión postparto <sup>(11,12)</sup>. De la misma forma, también se ha descrito una asociación entre la depresión durante el embarazo y el parto pretérmino <sup>(13)</sup>.

### **1.3 Diagnóstico de la depresión postparto**

A menudo la depresión postparto no es diagnosticada apropiadamente, debido a que los síntomas que la definen suelen atribuirse a cambios fisiológicos asociados al embarazo y a la lactancia/periodo postparto, considerados dentro de la normalidad. Además, a esto se le suma, en ocasiones, la resistencia por parte de la madre de expresar sus sentimientos <sup>(14)</sup>.

Es de especial importancia diferenciar la depresión postparto, que es considerado un cuadro de depresión mayor, de un trastorno depresivo menor o “*maternity blues*”. Este término hace referencia a tener, de forma transitoria, un estado de ánimo más depresivo que cursa con tristeza e irritabilidad y más de un 50% de mujeres en el postparto lo experimentan <sup>(15)</sup>. Este cuadro de depresión menor se inicia pocos días después del parto y tiende a durar menos de dos semanas, aunque en ocasiones se puede prolongar, derivando incluso en una depresión postparto <sup>(16)</sup>. Se diferencia de la depresión postparto por la severidad y persistencia de los síntomas y, además, las preocupaciones obsesivas e ideas suicidas no suelen estar presentes en el “*maternity o postpartum blues*” <sup>(15)</sup>.

Por otro lado, la depresión postparto se diferencia de la psicosis postparto por tener esta última una desorganización del pensamiento y del habla bastante característica, delirios y alucinaciones <sup>(17)</sup>. Las pacientes con psicosis postparto presentan un mayor riesgo de suicidio y, por lo tanto, se considera una emergencia médica que requiere de un tratamiento inmediato <sup>(18)</sup>. El tratamiento para la psicosis postparto con más evidencia científica y más utilizada es el litio en monoterapia o administrado junto con antipsicóticos o ansiolíticos <sup>(19)</sup>. En los casos más severos, hay estudios que apoyan el tratamiento

con terapia electroconvulsiva <sup>(20)</sup>. Además, en ocasiones, cuando se produce el periodo agudo del cuadro psicótico, se requiere incluso la hospitalización de la paciente <sup>(18)</sup>.

Según algunas organizaciones de reconocido prestigio, como el *American College of Obstetrics and Gynecology*, está altamente recomendada la realización de un cribado de depresión postparto al menos una vez durante el periodo perinatal, siendo más óptimo entre la segunda semana y el sexto mes postparto <sup>(21)</sup>.

Existen varias herramientas que se utilizan para el cribado de la depresión postparto, siendo la más utilizada la *Edinburgh Postnatal Depression Scale* (EPDS), validada en 1987 [ANEXO 1]. Tiene una sensibilidad de 59-100% y una especificidad de 49-100% <sup>(17)</sup>. Esta escala consta de un total de diez preguntas que hacen referencia al estado emocional de la madre durante la última semana y cada una de las preguntas tiene una puntuación de 0 a 3 (las preguntas 3, 5 y 10 tienen una puntuación inversa). El resultado total es una suma de las puntuaciones de las diez preguntas, siendo la puntuación máxima de 30. Un resultado mayor de doce es indicativo de que la madre podría estar sufriendo depresión postparto <sup>(22)</sup>.

Otra de las escalas validadas recientemente, en el año 2000, es la *Postpartum Depression Screening Scale* (PDSS) [ANEXO 2], que tiene una sensibilidad de 91-94% y una especificidad de 72-98% <sup>(17)</sup>. Esta escala consta de un total de 35 preguntas relacionadas con la sintomatología de la depresión postparto, que se responden mediante una escala Likert de cinco puntos. Mediante esta escala se explora la posible existencia de los siguientes síntomas: desórdenes del sueño o de la alimentación, ansiedad o inseguridad, labilidad emocional, confusión mental, pérdida de autoestima, sentimientos de culpabilidad o vergüenza y pensamientos suicidas <sup>(23)</sup>. Un resultado entre 60-80 es indicativo de un cuadro de depresión postparto menor, mientras que un resultado por encima de 80 es positivo para depresión postparto mayor <sup>(17)</sup>.

Otras escalas como el *Patient Health Questionnaire* (PHQ-9) [ANEXO 3] y *Beck Depression Inventory* (BDI) [ANEXO 4] no son específicas de la depresión postparto, sino que fueron creadas para diagnosticar cuadros de depresión mayor en general, por lo que tienen menor sensibilidad y especificidad que las mencionadas anteriormente y por ello no se recomienda utilizarlas por sí solas. La PHQ-9, presenta una sensibilidad de 75% y especificidad de 90%, estudia la frecuencia de 9 síntomas característicos de la depresión mayor en las últimas 2 semanas y cada uno de ellos se puntúa de 0 a 3 (puntuación máxima 27). Una puntuación de 10 es indicativa de depresión moderada, mientras que un resultado de 20 orienta al diagnóstico de depresión severa <sup>(17)</sup>. La BDI, presenta una sensibilidad de 47'5%-82% y especificidad de 85'9%-89% <sup>(17)</sup>, consta de 21 preguntas sobre el estado de ánimo actual, cada una de ellas se puntúa de 0 a 3 (puntuación máxima de 63).

Un resultado total mayor o igual a 14 es indicativo de depresión moderada, mientras que la depresión severa se considera a partir del valor 29 <sup>(24)</sup>.

En definitiva, las pruebas de cribado son relevantes, puesto que un cribado positivo puede sugerir un riesgo elevado de depresión postparto. En cualquier caso, es necesario realizar posteriormente una evaluación clínica de la paciente por parte del personal sanitario, para confirmar el diagnóstico y establecer en caso necesario un plan terapéutico <sup>(21)</sup>.

#### **1.4 Mecanismos endocrinos que contribuyen al desarrollo de la depresión postparto**

Existen principalmente dos teorías acerca del desarrollo de la depresión postparto. Por una parte, después del parto, se producen cambios importantes en los niveles de ciertas hormonas sexuales (estrógenos, progesterona, oxitocina) que pueden estar implicadas en el mecanismo subyacente de la depresión postparto <sup>(25)</sup>. Durante el embarazo, la placenta es la mayor responsable del aumento de las hormonas sexuales femeninas, la progesterona aumenta 10-18 veces su valor fisiológico y los niveles de estradiol se elevan drásticamente (100 veces el valor fisiológico) y ambos disminuyen de forma precipitada a lo largo de la primera semana postparto, siendo el descenso más acentuado durante la primera hora <sup>(25)</sup>. Además, la oxitocina, secretada principalmente por las neuronas oxitocinérgicas de los núcleos supraóptico y paraventricular del hipotálamo, está involucrada en muchos procesos relacionados con el embarazo y el periodo postparto, en la lactancia, regulación emocional y en el lazo sentimental entre madre-hijo <sup>(25)</sup>. Los niveles de oxitocina en plasma se elevan a partir de la semana 34 de gestación hasta 6 meses después del parto <sup>(26)</sup>.

Por otra parte, la alteración de las hormonas que regulan el eje hipotalámico pituitario adrenal (HPA) parecen estar implicadas en el desarrollo de la depresión postparto. El eje HPA tiene un papel fundamental en la respuesta neuroendocrina frente al estrés, siendo su producto final una secreción de glucocorticoides que favorecen que el organismo esté fisiológicamente preparado para hacer frente a dicho estímulo estresante <sup>(26)</sup>. En las últimas etapas del embarazo, la función del eje HPA se reduce, lo cual se traduce en niveles disminuidos de las hormonas de estrés: la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y corticosterona y sus productos <sup>(26)</sup>.

Las **hormonas sexuales femeninas** parecen tener cierto impacto en la regulación del eje HPA y por lo tanto afectan a los niveles de hormonas relacionadas con el estrés <sup>(27)</sup>, siendo posible su contribución al desarrollo de la depresión postparto. Además, se ha observado que, con niveles elevados de estrógenos, se aumenta la concentración basal de cortisol y de la ACTH <sup>(28)</sup>. A favor de esta teoría, hay varios ensayos clínicos que sugieren que el tratamiento con estradiol reduce tanto el riesgo de desarrollar depresión postparto como sus síntomas en caso de padecer depresión postparto <sup>(29,30,31)</sup>. El estradiol es una de las hormonas que más interés tiene en las líneas de actuales de investigación,

dado que presenta afinidad por una amplia variedad de receptores estrogénicos, y también por su alta capacidad de pasar de la circulación general y a través de la barrera hematoencefálica al sistema nervioso central <sup>(32)</sup>.

En cuanto a la **oxitocina**, varios estudios han concluido que en mujeres con riesgo de desarrollar depresión postparto (con un resultado >10 en la escala EPDS), los niveles de oxitocina en plasma son significativamente menores o incluso con tendencia a disminuir a partir del tercer trimestre de embarazo, en comparación con el resto de mujeres embarazadas sin riesgo <sup>(33,34)</sup>. Curiosamente, en estudios postmortem de mujeres diagnosticadas de depresión, se ha visto un aumento en el número, tamaño y concentración de mRNA de las neuronas oxitocinérgicas en el núcleo paraventricular del hipotálamo <sup>(35)</sup>.

Las hormonas relacionadas con el estrés y el **eje HPA** están íntimamente involucradas en la etiología de la depresión postparto. Jolley y colaboradores comprobaron que mujeres con este trastorno, entre la 6ª-12ª semana después del parto muestran una disfunción del eje HPA, es decir, incoherencia entre los niveles de ACTH y cortisol, con hipersecreción de cortisol <sup>(36)</sup>. Acorde con esto, se ha observado que las madres con niveles plasmáticos de cortisol más elevados tienden a ser más afectivas con sus hijos y a crear un vínculo más protector y seguro <sup>(37)</sup>.

El **neurotransmisor inhibitorio GABA** es uno de los neurotransmisores más implicados en trastornos depresivos mayores y también es uno de los principales elementos reguladores de la función del eje HPA y por lo tanto del estrés. La señalización GABAérgica normal tiene una función ansiolítica durante el periodo postparto, mientras que una desregulación tiene un impacto negativo en el estado anímico materno <sup>(25)</sup>. Algunos estudios apuntan que los niveles del neurotransmisor GABA están inversamente relacionados con el riesgo de desarrollar depresión postparto <sup>(38)</sup>.

Relacionado con la neurotransmisión GABAérgica y el eje HPA en el contexto de la depresión postparto, cabe destacar el papel de la **alopregnanolona**, un metabolito cerebral derivado de la progesterona <sup>(25)</sup>. Este metabolito prolonga el tiempo de activación del receptor GABA, por tanto, ante niveles aumentados de alopregnanolona, más suprimida está la respuesta del eje HPA ante estímulos estresantes <sup>(38)</sup>. Por este efecto sobre el eje HPA, los niveles disminuidos de alopregnanolona parecen tener relación con el riesgo de desarrollar depresión postparto <sup>(39)</sup>. La concentración plasmática de alopregnanolona aumenta durante el último trimestre de la gestación, pero después del parto disminuye significativamente <sup>(25)</sup>. De hecho, se postula que la incapacidad de los receptores GABA de adaptarse a este cambio tan brusco en los niveles de alopregnanolona tiene un papel importante en el desarrollo de la depresión postparto <sup>(40)</sup>.

En conjunto, los cambios endocrinos que se producen durante el embarazo y el periodo postparto pueden ayudar a comprender los mecanismos neurobiológicos que subyacen a la depresión

postparto. El conocimiento de dichos mecanismos es un paso fundamental para el desarrollo de tratamientos óptimos para la depresión postparto.

### 1.5 Tratamiento actual de la depresión postparto

Existen múltiples líneas de actuación farmacológicas para la depresión postparto, sin embargo, actualmente ninguna de ellas es específica para este cuadro, sino que han sido adaptadas del tratamiento del trastorno de depresión mayor <sup>(45)</sup>. Además, cabe destacar que tan sólo un 18% de las madres con depresión postparto están dispuestas a seguir una pauta farmacológica de tratamiento <sup>(41)</sup>. Esta reluctancia puede ser explicada, en parte, por el hecho de que algunos fármacos antidepressivos son capaces de permanecer en su forma activa en la leche materna y por lo tanto afectar al lactante, a pesar de que diversos estudios afirman que lo hacen en cantidades muy pequeñas <sup>(42)</sup>.

En general, la primera línea de tratamiento farmacológico en la depresión postparto moderada-severa es con Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Sin embargo, existe actualmente poca evidencia científica acerca de su uso de forma específica para el tratamiento de la depresión postparto y la proporción de pacientes con este trastorno tratadas satisfactoriamente con ISRS varía desde 43-88% <sup>(43, 44)</sup>. La sertralina es el fármaco con más evidencias científicas que apoyan su uso para el tratamiento de la depresión postparto <sup>(45)</sup>. Molyneux y colaboradores <sup>(46)</sup> realizaron un metaanálisis de seis ensayos clínicos controlados aleatorizados y paralelos en los que se comparaba el tratamiento con ISRS (dos con sertralina, uno con paroxetina y uno con fluoxetina) y con placebo en la depresión postparto. Los resultados concluían que las pacientes con ISRS tenían porcentajes de respuesta favorable y de remisión más elevados que las pacientes con placebo, en cuanto a la disminución de los síntomas característicos de la depresión postparto. En concreto, las pacientes con tratamiento ISRS presentaron un 43% más de probabilidad de responder frente al placebo.

Debido a que las mujeres con antecedentes de previa depresión postparto tienen un riesgo de recurrencia de aproximadamente 25%, algunos estudios recomiendan tratamiento profiláctico con ISRS (sertralina) <sup>(47)</sup>, aunque es un campo que debe ser estudiado con más detalle para ser concluyente.

Existen también otras líneas de tratamiento exploradas y que han mostrado eficacia para el tratamiento de la depresión postparto, como por ejemplo con Inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), concretamente la venlafaxina <sup>(48)</sup> y devenlafaxina <sup>(49)</sup> han demostrado atenuar e incluso remitir los síntomas de manera efectiva.

Entre los antidepressivos tricíclicos (ATC), el único que ha demostrado tener resultados favorables para la depresión postparto en la actualidad es la nortirtilina <sup>(50)</sup>.

La mayoría de tratamientos existentes para la depresión postparto se han adaptado del tratamiento de la depresión mayor, sin embargo, las nuevas líneas de investigación van dirigidas a encontrar un tratamiento hormonal específico para la depresión postparto, puesto que se ha comprobado la relación entre las hormonas sexuales o reproductivas y la neurobiología de los trastornos afectivos y la función cerebral <sup>(15)</sup>.

En marzo de 2019, la agencia estadounidense responsable de la regulación de alimentos y medicamentos, la *Food and Drug Administration* (FDA), aprobó el uso de Zulresso (Brexanolona) como tratamiento para la depresión postparto de características moderada-severa <sup>(51)</sup>. La Brexanolona es un análogo exógeno de la alopregnanolona, que es un metabolito de la progesterona que actúa como un modulador alostérico positivo del receptor GABA-A, aumentando por lo tanto la actividad de este receptor <sup>(52)</sup>. Como se ha comentado anteriormente, la disminución de los niveles de progesterona, junto con la desregulación de la neurotransmisión GABA, parecen estar relacionadas con el riesgo de desarrollar depresión postparto.

Sin embargo, el tratamiento con Zulresso plantea algunos inconvenientes; este fármaco se administra mediante perfusión intravenosa, por lo que debe ser administrado por personal sanitario cualificado. Además, es necesaria la monitorización con pulsioximetría debido a la posibilidad de una brusca pérdida de conciencia como efecto secundario <sup>(53)</sup>. Actualmente, este tratamiento está únicamente disponible en EE.UU. mediante la incorporación de la paciente a un programa específico que permite que el fármaco sea administrado por un personal sanitario cualificado. En Europa, la aprobación de la Brexanolona se encuentra actualmente en fase de estudio <sup>(54)</sup>.

## **1.6 Justificación del estudio**

La depresión postparto es una enfermedad inhabilitante que, de no tratarse adecuadamente, puede tener efectos adversos severos en el bienestar materno e infantil, afectando negativamente al desarrollo emocional, cognitivo y conductual del niño/a, con el asociado impacto a largo plazo <sup>(51)</sup>. Por ello, el conocimiento de los mecanismos neurobiológicos y endocrinos que subyacen al desarrollo de la depresión postparto es crucial para la mejor comprensión de esta patología y, por tanto, para la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas.

A pesar de que actualmente hay diversas opciones terapéuticas farmacológicas y con psicoterapia, la mayoría de los tratamientos han sido adaptados del tratamiento del trastorno depresivo mayor que ocurre fuera del periodo postparto <sup>(15)</sup>. En la actualidad, y con el objetivo de obtener tratamientos más óptimos, existen diversas líneas de investigación dirigidas a la búsqueda de tratamientos hormonales específicos para la depresión postparto.

## 2. OBJETIVOS

Como se ha planteado en el apartado de introducción, existen evidencias científicas que sustentan el papel de determinadas hormonas en el desarrollo de la depresión postparto. Sin embargo, se desconocen con exactitud los mecanismos neurobiológicos implicados, así como, si determinados tratamientos hormonales pueden ser una alternativa efectiva en el tratamiento de la depresión postparto. Por lo tanto, el **objetivo general** del presente estudio es analizar mediante una revisión sistemática la bibliografía relacionada con la contribución y/o efectos del tratamiento hormonal para mejorar la sintomatología característica de mujeres diagnosticadas de depresión postparto.

Los **objetivos específicos** son:

- Revisar la asociación entre los niveles de diversas hormonas (progesterona, oxitocina y estradiol) y la depresión postparto.
- Analizar en qué medida el tratamiento hormonal (progesterona, oxitocina y estradiol) supera el efecto placebo en cuanto a los síntomas propios de la depresión postparto.
- Revisar la seguridad de los tratamientos a estudio.

## **3. METODOLOGÍA**

### **3.1 Variables del estudio**

Las variables del estudio fueron la mejoría o remisión de los síntomas característicos de la depresión postparto, valorados con escaladas validadas (EPDS, PDSS, PHQ-9, BDI ...) tras la administración de un tratamiento hormonal (oxitocina, estrógenos y/o progesterona) en mujeres previamente diagnosticadas de depresión postparto.

### **3.2 Criterios de selección de los estudios**

Con el fin de obtener los estudios más adecuados y potencialmente relevantes para la revisión, los artículos de la búsqueda debían cumplir los siguientes criterios:

#### **Criterios de inclusión:**

- Relacionados con el tipo de estudio:
  - Ensayos clínicos.
  - Fecha de publicación en forma de artículo desde el 1 de enero 2000 hasta 15 marzo 2021.
  - Idioma de publicación: español o inglés.
  - Texto del artículo completo y original.
- Relacionados con el tipo de paciente:
  - Estudios realizados en mujeres diagnosticadas de depresión postparto según los criterios de DSM-5.
- Relacionados con el tipo de intervención:
  - Aplicación de tratamiento hormonal (oxitocina, estrógenos y/o progesterona) en pacientes con depresión postparto.
  - Tratamiento experimental hormonal comparado con tratamiento convencional (ISRS) o placebo.

#### **Criterios de exclusión:**

- Estudios de baja evidencia científica: serie de casos, estudio de cohortes, estudio de casos y controles de mala calidad, carta al editor, conferencias y opinión de expertos.
- Pacientes con patología concomitante.

### 3.3 Estrategia de búsqueda

Con el propósito de poder responder a las cuestiones planteadas, se ha llevado a cabo una revisión integradora de la bibliografía, con la que se pretende agrupar y sintetizar la evidencia existente. La presente metodología se llevó a cabo conforme a la guía PRISMA <sup>(55)</sup>.

Se realizó una búsqueda sistemática en tres bases de datos: PubMed, Cochrane Library y WebofScience. La búsqueda de los artículos científicos se realizó entre diciembre de 2020 y febrero de 2021. Desde el inicio, se definieron los criterios de inclusión y exclusión descritos con anterioridad, para restringir la búsqueda a artículos potencialmente relevantes para la revisión.

En primer lugar, se establecieron las palabras clave que se emplearon en la búsqueda. A pesar de que los términos MeSH (*Medical Subject Headings*) permiten una búsqueda más controlada y exacta, no se emplearon por sí solos para la búsqueda. La razón por la que se tomó esta decisión es porque no todos los artículos tienen sus palabras clave vinculadas a la base de datos de términos MeSH y, en este caso, convenía hacer una búsqueda lo más amplia posible dado que es un campo de investigación muy reciente en el que todavía no hay demasiados artículos publicados con suficiente evidencia científica. Por lo tanto, realizar la búsqueda acotada exclusivamente mediante los términos MeSH, limitaba demasiado los resultados y, por ende, las palabras claves han sido buscadas también en texto libre, es decir, en el título o resumen de los distintos artículos.

Para poder realizar una búsqueda más exacta, se establecieron las hormonas que parecen tener más interés en la fisiopatología de la depresión postparto y que están siendo actualmente investigadas para su uso como potenciales tratamientos de la depresión postparto. Las hormonas son las siguientes: oxitocina, estrógenos y progesterona.

Se efectuó una sola búsqueda para cada base de datos (Figura 1), agrupando [“Postpartum depression” AND “la hormona a estudio: oxytocin, estrogens, estradiol, progesterone, brexanolone”] mediante las siguientes sintaxis de búsqueda:

- PubMed: ((((((postpartum depression[MeSH Terms]) OR (postpartum depression[Title/Abstract])) AND ((oxytocin[MeSH Terms]) OR (oxytocin[Title/Abstract]))) OR (((postpartum depression[MeSH Terms]) ) OR (postpartum depression[Title/Abstract])) AND (estrogen[Title/Abstract]))) OR (((postpartum depression[MeSH Terms]) ) OR (postpartum depression[Title/Abstract])) AND ((estradiol[MeSH Terms]) OR (estradiol[Title/Abstract]))) OR (((postpartum depression[MeSH Terms]) ) OR (postpartum depression[Title/Abstract])) AND ((progesterone[MeSH Terms]) OR (progesterone[Title/Abstract]))) OR (((postpartum depression[MeSH Terms]) ) OR (postpartum depression[Title/Abstract])) AND (brexanolone[Title/Abstract])).

- Cochrane: #1 (postpartum depression) AND (oxytocin) + #2 (postpartum depression) AND (estrogen) + #3 (postpartum depression) AND (estradiol) + #4 (postpartum depression) AND (progesterone) + #5 (postpartum depression) AND (brexanolone).
- WebOfScience: (ALL=Postpartum depression AND ALL=oxytocin) OR (ALL=Postpartum depression AND ALL=estrogen) OR (ALL=Postpartum depression AND ALL=estradiol) OR (ALL=Postpartum depression AND ALL=progesterone) OR (ALL=Postpartum depression AND ALL=brexanolone).

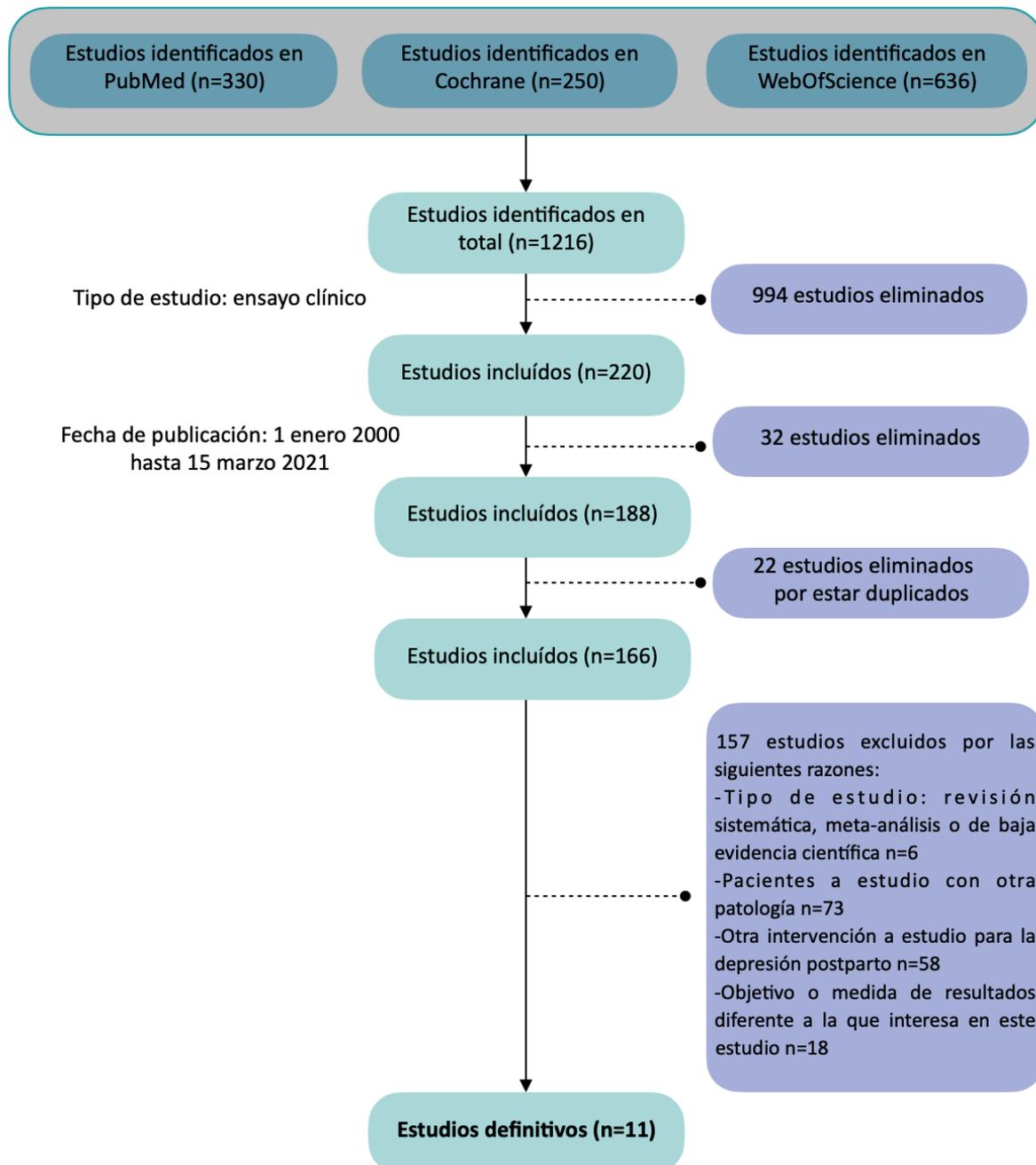


Figura 1: Diagrama de flujo en el que se resume la estrategia de búsqueda empleada, cribado y selección de los artículos.

De esta forma se identificaron un total de 1216 estudios (PubMed: 330, Cochrane: 250, WebOfScience: 636). De estos, se cribaron 220 estudios tras aplicar el filtro de “Tipo de estudio: Ensayo Clínico”. Además, con el objetivo de que la búsqueda fuera lo más actualizada posible, se aplicó el filtro de fecha de publicación en forma de artículo desde el 1 de Enero de 2000 hasta 15 de Marzo de 2021, reduciéndose la búsqueda a 188 estudios. Además, de estos 188 estudios cribados, 22 fueron eliminados por estar duplicados entre las distintas bases de datos.

De los 166 estudios seleccionados, se revisaron sus respectivos resúmenes con la finalidad de descartar aquellos que presentaban cualquiera de los criterios de exclusión, y seleccionar aquellos que cumplieran con los criterios de inclusión definidos con anterioridad para el estudio. De esta forma, 157 estudios fueron excluidos por las siguientes razones:

- Tipo de estudio: revisión sistemática, meta-análisis o estudios de baja evidencia científica (congresos, opinión de expertos) → n=6.
- Tipo de pacientes: mujeres con diagnóstico de patología diferente a la depresión postparto (psicosis postparto, ansiedad postparto, *maternity blues*, depresión perimenopáusica) o con otra enfermedad además de la depresión postparto que podría interferir en los resultados obtenidos (diabetes, hemorragia postparto, epilepsia) → n=73.
- Tipo de intervención: acupuntura, psicoterapia, yoga, piel con piel, fisioterapia o soporte social → n=58.
- Objetivo o medida de resultados diferente a la que interesa en esta revisión sistemática: niveles hormonales en lactancia materna, calidad del sueño, hábito tabáquico → n=18.

Es conclusión, se obtuvieron un total de 11 ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática.

### 3.4 Extracción de datos

Tras seleccionar los artículos en base a los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se diseñó una tabla para facilitar la extracción de datos de cada uno de ellos con el objetivo de plasmar tanto las características, como la información de cada uno de los estudios incluidos en la revisión (ANEXO 5). Se definieron los siguientes apartados que describimos a continuación:

- Autor, fecha, país: autor o autores principales, año de publicación y país en el que se llevó a cabo e estudio.
- Título del artículo.
- Tratamiento hormonal a estudio: en referencia al tratamiento hormonal experimental siendo sometido a evaluación.
- Descripción de la muestra: tamaño muestral, rango de edad y la asignación a cada uno de los grupos; experimental (si reciben el tratamiento hormonal a estudio) y control (si reciben placebo).
- Escala diagnóstica empleada: con la puntuación de corte utilizada como criterio de inclusión.
- Periodo de seguimiento: de las pacientes incluidas en el estudio.
- Pauta farmacológica: vía de administración y dosis.
- Parámetros evaluados.
- Medidas de resultados: medios empleados para la recogida de resultados.
- Resultados: descripción de los principales hallazgos de cada estudio.

### 3.5 Evaluación de la calidad metodológica

La calidad metodológica de los estudios incluidos en esta revisión sistemática se realizó en base al Manual Cochrane 5.1.0 <sup>(56)</sup>. El manual establece diferentes apartados o tipos de sesgo a evaluar: sesgo de selección (generación de la secuencia aleatorizada, ocultación de la asignación), sesgo de realización (cegamiento de los participantes y del personal), sesgo de detección (cegamiento de los evaluadores de los resultados), sesgo de desgaste (datos de resultados incompletos) y sesgo de notificación (notificación selectiva de los resultados).

El riesgo de sesgo de los diferentes apartados fue clasificado según los criterios establecidos en el Manual Cochrane 5.1.0 en riesgo bajo, si dos o menos de los apartados había sido evaluado como riesgo alto o indefinido, en riesgo moderado, si tres de los apartados había sido evaluado como riesgo alto o indefinido, o en riesgo alto, si más de tres apartados había sido evaluado como tal.

## 4. RESULTADOS

Tras realizar una exhaustiva búsqueda bibliográfica de los ensayos clínicos publicados y aplicar los criterios de inclusión y exclusión establecidos, se seleccionaron finalmente 11 estudios, analizados en función del tratamiento hormonal de estudio: Brexanolona, Oxitocina o Estradiol. Los datos obtenidos de estos ensayos clínicos se encuentran resumidos en el ANEXO 5.

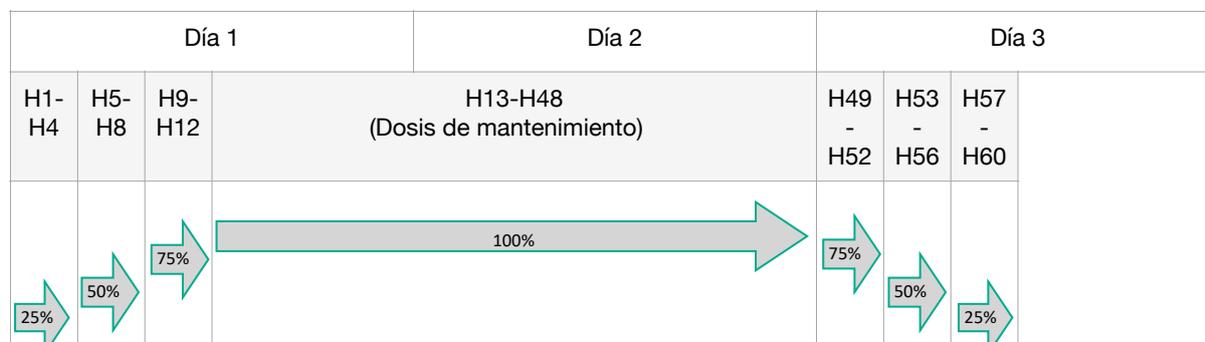
### 4.1 Efecto del tratamiento hormonal con brexanolona en la depresión postparto

En los tres ensayos clínicos que se describen a continuación, la forma farmacéutica de Brexanolona es una solución de 5mg/mL de alopregnanolona en una solución de 250mg/mL de sulfobutiléter- $\beta$ -ciclodextrina, tamponado con citrato y diluido en agua estéril para conseguir una solución isotónica. La forma de administración de la Brexanolona, también conocido como SAGE-547, es en perfusión intravenosa.

**Kanes SJ y colaboradores (año 2017)** <sup>(52)</sup> elaboraron un ensayo clínico abierto con cuatro mujeres entre 18 y 45 años, diagnosticadas de depresión postparto entre el tercer trimestre de embarazo y 12 semanas postparto con un resultado en la escala HAMD  $\geq$  20.

La dosis de Brexanolona utilizada en este estudio pretende simular los niveles de alopregnanolona plasmáticos durante el tercer trimestre de embarazo, de aproximadamente 150nM. Así pues, la administración del fármaco se organiza en tres bloques (figura 2):

- durante las 12 primeras horas se va aumentando la dosis de Brexanolona cada 4 horas, es decir:  $21.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1} \rightarrow 43 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1} \rightarrow 64.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ , lo cual se traduce respectivamente en un 25%, 50% y 75% de la dosis de mantenimiento.
- durante las 36 horas siguientes se alcanza la dosis de mantenimiento de  $86 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ .
- durante las 12 últimas horas se disminuye la dosis de Brexanolona cada 4 horas (inversamente a las dosis iniciales), es decir:  $64.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1} \rightarrow 43 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1} \rightarrow 12.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ , lo cual se traduce respectivamente en un 75%, 50%, 25% de la dosis de mantenimiento.



**Figura 2:** Representación de la pauta farmacológica de administración de Brexanolona en el estudio de Kanés y colaboradores <sup>(52)</sup>. (H  $\rightarrow$  horas)

El objetivo principal de este estudio fue comprobar la seguridad y tolerabilidad de la Brexanolona mediante la notificación de efectos secundarios y la monitorización de las pacientes (signos vitales, electrocardiograma y datos de laboratorio). El objetivo secundario es estudiar la eficacia de dicho fármaco como tratamiento de la depresión postparto, que se lleva a cabo mediante el uso de diferentes escalas, siendo las más representativas HAMD, EPDS, GAD-7, PHQ-9, aunque también se utilizaron la escala de somnolencia de Stanford y escala de severidad suicida de Colombia. La puntuación basal de cada una de las escalas hace referencia al valor obtenido antes del inicio del tratamiento con Brexanolona.

Los resultados de este estudio mostraron que los efectos secundarios del tratamiento con Brexanolona son leves-moderados y de duración limitada, siendo la somnolencia el más frecuentemente notificado por las pacientes del estudio. Además, la media en general de la puntuación de las escalas HAMD, EPDS, GAD-7 y PHQ-9 disminuyó al final del tratamiento con respecto a las puntuaciones basales. Concretamente, al final de las 60 horas de perfusión intravenosa se obtuvo una reducción media de 24.7 puntos en la escala HAMD, 15.8 puntos en la escala EPDS, 11.8 puntos en la escala GAD-7 y 14.5 puntos en la escala PHQ-9. Además, se demostró que todas las pacientes obtuvieron una puntuación de la escala HAMD  $\leq 7$  a partir de las 24 horas del tratamiento con Brexanolona, lo cual se traduce en una remisión de los síntomas de la depresión postparto. También se demostró una reducción del 81% en la puntuación de la escala HAMD a partir de las 84 horas de perfusión de Brexanolona con respecto a la puntuación basal. Es decir, la conclusión de este estudio es que el tratamiento con Brexanolona reduce los síntomas de la depresión postparto de forma rápida, eficaz y mantenida en el tiempo.

**Kanes SJ y colaboradores (año 2017)** <sup>(58)</sup> elaboraron otro ensayo clínico, en este caso de doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo con 21 mujeres entre 18 y 45 años con diagnóstico depresión postparto entre el tercer trimestre de embarazo y las 4 primeras semanas postparto, con una puntuación  $\geq 26$  en la escala HAMD.

Mediante un sistema generador de números aleatorios, se dividió la muestra en 10 pacientes que recibieron tratamiento en perfusión continua intravenosa con Brexanolona y 11 pacientes que recibieron placebo. La pauta farmacológica de Brexanolona utilizada en este estudio se divide en 5 bloques (figura 3): de 0-4 horas  $\rightarrow 30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ , de 4-24 horas  $\rightarrow 60 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ , de 24-52 horas  $\rightarrow 90 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ , de 52-56 horas  $\rightarrow 60 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$  y de 56-60 horas  $\rightarrow 30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ .

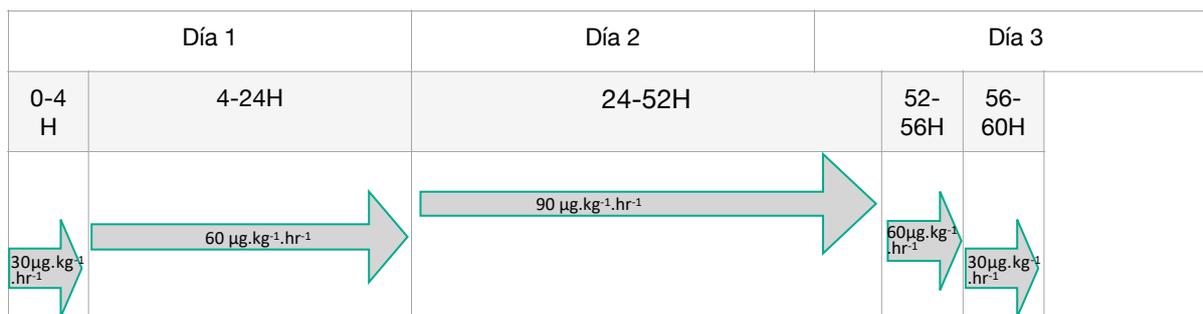


Figura 3: Representación de la pauta farmacológica de administración de Brexanolona en el estudio de Kanes y colaboradores (58). (H → horas)

El objetivo principal de este estudio fue medir la diferencia en la puntuación obtenida en la escala HAMD antes y después de las 60 horas de tratamiento. El objetivo secundario es medir la diferencia en la puntuación obtenida en la escala HAMD antes del tratamiento y 30 días después, medir la proporción de pacientes que logran la remisión de síntomas (definida como puntuación en la escala HAMD  $\leq 7$ ) y la proporción de pacientes que responden al tratamiento con Brexanolona (definido como una reducción en la puntuación de la escala HAMD  $\geq 50\%$ ). Además, para demostrar el efecto del tratamiento con Brexanolona, también se utilizaron otras escalas como MADRS, EPDS, PHQ-9, la escala de somnolencia de Stanford y la escala de severidad suicida de Colombia.

Los resultados de este estudio mostraron una disminución media de la puntuación basal con respecto a la obtenida a las 60 horas de la perfusión de la escala HAMD de 21 puntos en el grupo de Brexanolona y 8.8 puntos en el grupo placebo. La remisión de depresión postparto se observó en 7 de 10 pacientes del grupo de Brexanolona y en 1 de 11 pacientes en el grupo placebo. Además, en general, la Brexanolona fue bien tolerada puesto que pocas fueron las pacientes que reportaron la aparición de efectos secundarios, siendo los más frecuentes el mareo y la somnolencia.

En conclusión, este ensayo clínico demuestra el efecto beneficioso y la buena tolerabilidad del tratamiento con Brexanolona en mujeres con depresión postparto severa.

**Meltzer-Brody S y colaboradores (año 2018)** (59) elaboraron dos ensayos clínicos doble ciego, aleatorizados y controlados con placebo que incluyeron a 246 mujeres en total entre 18 y 45 años con diagnóstico de depresión postparto entre el tercer trimestre de embarazo y 4 semanas postparto, con una puntuación en la escala HAMD  $\geq 26$  en el estudio 1 y entre 20-25 en el estudio 2. En el estudio 1, mediante un sistema generador de números aleatorios, se dividió la muestra de 138 pacientes en tres grupos. Además, puesto que las pacientes que recibían tratamiento farmacológico con antidepresivos no se excluyeron, las listas fueron estratificadas para evitar posibles sesgos. En el grupo de BRX90, 45 pacientes recibieron tratamiento con Brexanolona en perfusión intravenosa continua durante 60 horas con la siguiente pauta farmacológica (figura 4): de 0-4 horas  $\rightarrow 30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ , de 4-24 horas  $\rightarrow 60 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ , de 24-52 horas  $\rightarrow 90 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{hr}^{-1}$ , de 52-56 horas  $\rightarrow 60$

$\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$  y de 56-60 horas  $\rightarrow 30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ . En el grupo de BRX60, 47 pacientes recibieron tratamiento con Brexanolona en perfusión intravenosa continua durante 60 horas con la siguiente pauta farmacológica. de 0-4 horas  $\rightarrow 30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ , de 4-56 horas  $\rightarrow 60 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$  y de 56-60 horas  $\rightarrow 30 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{hr}^{-1}$ . El resto de 46 pacientes de este ensayo recibieron perfusión intravenosa de placebo.

En el estudio 2, se utilizó el mismo procedimiento aleatorizado que en el estudio 1 y se dividió la muestra de 108 pacientes en dos grupos. El grupo de BRX90, con la misma pauta farmacológica que el estudio 1, formado por 54 paciente y el grupo control de placebo formado por 54 pacientes.

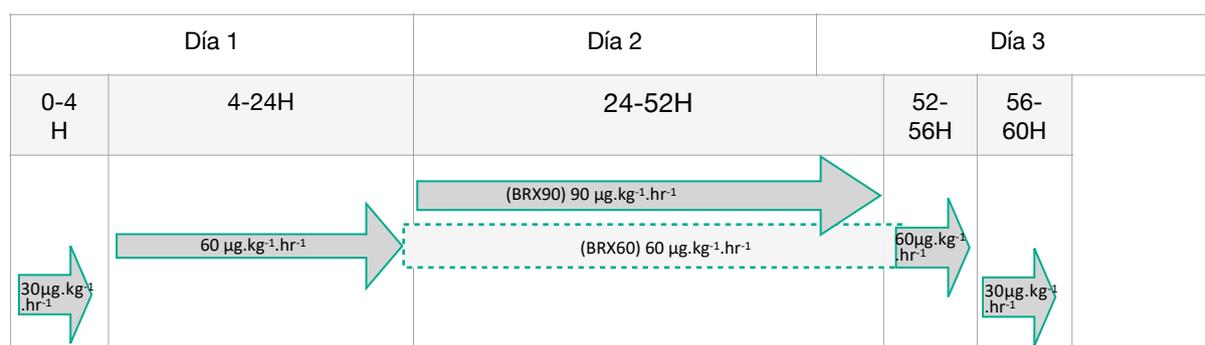


Figura 4: Representación de la pauta farmacológica de administración de Brexanolona en el estudio de Meltzer-Brody y colaboradores (59). (H  $\rightarrow$  horas)

El objetivo principal de ambos estudios fue medir el cambio entre la puntuación basal (la obtenida antes de empezar el tratamiento farmacológico) y tras las 60 horas de perfusión intravenosa de Brexanolona o placebo de la escala HAMD. Los objetivos secundarios de ambos estudios incluyeron la observación de los cambios en la puntuación de la escala HAMD a las 0,2,4,8,12,24,36,48 y 60h tras el inicio de la perfusión del fármaco, así como a las 12 horas, 7 y 30 días tras la finalización del tratamiento. Además de la escala HAMD, los autores emplearon otras escalas para valorar la respuesta al tratamiento: las escalas son la CGI-I, MADRS, EPDS y PHQ-9. También evaluaron la seguridad y tolerabilidad del fármaco mediante la notificación de la aparición de efectos secundarios y la monitorización de las pacientes con signos vitales, electrocardiograma (ECG), datos de laboratorio y la escala de severidad suicida de Colombia.

En cuanto a los resultados, el estudio 1 mostró una reducción media de la puntuación basal y tras 60 horas de perfusión en la escala HAMD de 17.7 puntos en el grupo BRX90, de 19.5 puntos en el grupo BRX60 y de 14 puntos en el grupo placebo. En el estudio 2 esta misma diferencia fue de 14.6 puntos en el grupo BRX90 comparado con 12.1 puntos en el grupo placebo. También evaluaron en ambos estudios la proporción de pacientes que consiguieron la remisión clínica, definida como una puntuación de  $\leq 7$  en la escala HAMD, y la proporción de pacientes que consiguieron una respuesta al tratamiento farmacológico, definido como una disminución  $\geq 50\%$  en la puntuación de la escala HAMD, siendo en ambos casos la proporción mayor en los grupos BRX90 y BRX60 que en el grupo de

placebo. Por último, la Brexanolona fue bien tolerada en los dos ensayos siendo los efectos secundarios más frecuentes la cefalea, mareo y somnolencia.

En conclusión, ambos ensayos clínicos demuestran que el tratamiento con Brexanolona tiene resultados favorables en cuanto a la reducción de los síntomas propios de la depresión postparto en comparación con placebo. Además, también concluyen que la respuesta es rápida, en 60 horas de perfusión intravenosa y duradera, manteniéndose la disminución sintomática 30 días después.

#### 4.2 Efecto del tratamiento hormonal con oxitocina en la depresión postparto

**Mah BL y colaboradores (año 2013)** <sup>(60)</sup> elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo con 25 mujeres entre 19 y 38 años con diagnóstico de depresión postparto, con una puntuación  $\geq 12$  en la escala EPDS. La muestra fue estratificada según si las pacientes tomaban fármacos antidepresivos o no. El estudio se desarrolló en dos visitas, con un intervalo de una semana entre ellas, para que todas las pacientes recibieran tanto tratamiento con oxitocina como placebo. Aproximadamente la mitad de las pacientes (n=13) recibieron tratamiento con oxitocina en la primera visita, mientras que el resto (n=12) lo recibieron en la segunda visita. La pauta farmacológica de oxitocina fue de 24IU administrado mediante aerosol nasal.

Las tres medidas principales de este estudio para comprobar el efecto de la oxitocina en mujeres con depresión postparto fueron: el Maniquí de autoevaluación, un sistema de imágenes afectivas validado para evaluar el estado de ánimo; una entrevista de cinco minutos en la cual la madre expresaba los sentimientos hacia su hijo y el vínculo entre ellos y la prueba controlada de asociación de palabras orales (COWAT), que evalúa la fluidez verbal y la capacidad de concentración.

Los resultados de este estudio demostraron que las pacientes bajo el tratamiento con oxitocina valoraban de forma más positiva la relación con su hijo/hija. Además, según el Maniquí de autoevaluación, las madres en tratamiento con oxitocina estaban más tristes que con placebo. Por último, la oxitocina no tenía efectos en la fluidez verbal y capacidad de concentración. Así pues, los resultados fueron poco concluyentes con respecto al efecto beneficioso del tratamiento con oxitocina intranasal en madres con depresión postparto.

**Clarici A y colaboradores (año 2015)** <sup>(61)</sup> elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que incluyó a 16 madres de 29 a 42 años diagnosticadas de depresión postparto. De forma aleatoria se formaron dos grupos, el grupo que recibía tratamiento con oxitocina (n=5) y el placebo (n=11). La forma de administración de oxitocina era intranasal, con una pauta farmacológica de 2 dosificaciones diarias de aerosol nasal por fosa nasal de un envase de oxitocina 40IU/ml, lo cual corresponde a una dosis de 16IU/día. La duración del tratamiento fue de

12 semanas. Además del tratamiento farmacológico, todas las participantes asistieron a una sesión semanal de psicoterapia.

El objetivo de este estudio es evaluar por una parte el efecto del tratamiento con oxitocina en la sintomatología propia de la depresión postparto mediante el uso de las escalas HDRS y EPDS. Además, también tiene como objetivos secundarios estudiar la relación entre el tratamiento con oxitocina y la psicoterapia con posibles cambios en la personalidad de la madre, que se realiza mediante: el test de personalidad de Shedler-Westen (SWAP), es una herramienta mediante la cual se evalúan 200 rasgos de la personalidad diferentes con una puntuación del 0 al 7 según descripción del paciente, y la escala de personalidad afectiva (ANPS), que evalúa 3 rasgos de la personalidad positivos (alegría, interés y atención) y 3 rasgos de la personalidad negativos (temor, ira y tristeza).

En cuanto a los resultados, no se observaron diferencias significativas entre el grupo de oxitocina y el de placebo en los resultados de las escalas EPDS, HDRS y ANPS. Sin embargo, lo único a destacar es que en las pacientes que recibieron tratamiento con oxitocina y psicoterapia, se observó una disminución del rasgo narcisista de la personalidad (medido mediante la escala SWAP). En conclusión, este estudio no muestra una disminución en los síntomas de la depresión postparto con el tratamiento farmacológico de oxitocina intranasal.

**Mah BL y colaboradores (año 2015)** <sup>(62)</sup> elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo con 16 madres entre 19 y 33 años diagnosticadas de depresión postparto, con una puntuación  $\geq 12$  en la escala EPDS. La muestra fue estratificada según si las pacientes tomaban fármacos antidepresivos o no. El estudio se desarrolló en dos visitas, con un intervalo de una semana entre ellas, para que todas las pacientes recibieran tanto tratamiento con oxitocina como placebo. Aproximadamente la mitad de las pacientes recibieron tratamiento con oxitocina en la primera visita, y la otra mitad en la segunda visita. La pauta farmacológica fue de una dosis única 24IU de oxitocina administrado en aerosol nasal.

El objetivo principal de este ensayo fue estudiar el comportamiento materno y el grado de protección ante la aparición de un individuo desconocido que muestra un comportamiento intrusivo hacia el bebé, 55 minutos tras la administración del fármaco. El grado de protección que muestran las participantes, se puntúa según el siguiente sistema: 5= intentos directos de frenar al individuo desconocido de forma verbal o motora, 4= intentos indirectos de frenar al individuo desconocido, 3= comportamiento hipervigilante pero sin intentos de frenar al desconocido, 2= miradas intermitentes al desconocido, 1= no vigila o mira al desconocido.

Los resultados de este estudio reflejaron que las participantes, tras recibir tratamiento con oxitocina, adoptaron un comportamiento más protector hacia su hijo/a en respuesta a una invasión no justificada y no esperada por parte de un desconocido, comparado con las madres tras el tratamiento con placebo.

**Mah BL y colaboradores (año 2017)** <sup>(63)</sup> elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo con 25 madres entre 19 y 38 años diagnosticadas de depresión postparto, con una puntuación  $\geq 12$  en la escala EPDS. La muestra fue estratificada según si las pacientes tomaban fármacos antidepresivos o no. El estudio se desarrolló en dos visitas, separadas por una semana, de modo que todas las pacientes recibieron tratamiento con oxitocina y placebo entre ambas visitas. Aproximadamente la mitad de las pacientes recibieron tratamiento con oxitocina en la primera visita. La pauta farmacológica fue una dosis única de 24IU de oxitocina administrado en aerosol nasal.

El objetivo principal de este estudio fue comprobar el efecto del tratamiento con oxitocina en el comportamiento materno, observando cómo la madre pasaba tiempo con su hijo/a y puntuando este comportamiento mediante el uso de dos escalas: la de sensibilidad e intrusión materna. Estas escalas tienen una puntuación máxima de 9 puntos, siendo en el caso de la escala de sensibilidad materna una puntuación baja indicativo de que la madre tiene un comportamiento afectivo hacia su hijo/a extremadamente limitado, mientras que una puntuación alta indica que la madre se muestra cercana a su hijo/a. En el caso de la escala de intrusión materna, una puntuación baja indica que la madre no intenta satisfacer los intereses o deseos de su hijo/a, mientras que una puntuación alta indica que la madre coopera al máximo con su hijo/a mediante diversas actividades o estímulos. Además, en este estudio también se empleó el paradigma del llanto, que consiste en la reproducción de llantos de bebés que la paciente tiene que puntuar con una escala del 1 al 5 según el grado de urgencia, excitación, aversión o enfermedad del mismo.

En cuanto a los resultados de este estudio, no se mostraron diferencias significativas en la sensibilidad e intrusión materna con la administración de oxitocina y placebo. Sin embargo, el único resultado destacable y significativo es que las madres bajo el efecto farmacológico de la oxitocina, tendían a clasificar los llantos de los bebés como más urgentes en comparación con las pacientes bajo el efecto del placebo.

**Lorenz TK y colaboradores (año 2019)** <sup>(64)</sup> elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, en el que participaron 23 mujeres con diagnóstico de depresión postparto entre el mes 3-6 postparto y con una puntuación  $\geq 12$  en la escala EPDS. Del total de pacientes, 11 de las mujeres a estudio estaban tomando fármacos antidepresivos ISRS (8 de ellas sertralina, 2 fluoxetina y 1 citalopram). Todas las participantes recibieron un aerosol nasal, de forma aleatoria la mitad de ellas recibieron una dosis única de oxitocina 24 IU y el resto placebo.

El objetivo de este estudio fue explorar el efecto del tratamiento con oxitocina en la activación de diversas regiones cerebrales implicadas en la regulación emocional y, por tanto, potencialmente asociadas al desarrollo de depresión postparto. Las regiones analizadas fueron, la amígdala, el núcleo accumbens y el área tegmental ventral mediante el uso de resonancia magnética funcional. Para ello,

se estimuló visualmente a las pacientes con imágenes de niños llorando y riendo, imágenes sexuales explícitas e imágenes emocionalmente neutras.

En cuanto a los resultados de este estudio, en primer lugar, los autores confirmaron mediante el análisis de muestras de orina, que la administración del aerosol nasal fue capaz de incrementar los niveles de oxitocina presentes en orina únicamente en las pacientes tratadas con oxitocina (7.29 pg/mL antes y 44.37 pg/mL después), mientras que el incremento fue nulo en el grupo placebo (12.34 pg/mL antes y 11.34 pg/mL después). Los resultados de la resonancia magnética no mostraron diferencias significativas en la activación del núcleo accumbens y del área tegmental ventral entre el grupo que había recibido tratamiento con oxitocina y el de placebo. Sin embargo, en las pacientes en tratamiento con oxitocina y/o antidepresivo, la activación de la amígdala fue mayor ante estímulos sexuales en comparación con el grupo placebo.

**Donadon MF y colaboradores (año 2020)** <sup>(65)</sup> elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, cruzado y controlado con placebo en el que participaron un total de 55 mujeres, 20 de ellas con diagnóstico de depresión postparto (puntuación  $\geq 10$  en la escala EPDS) y 35 mujeres sanas. Para evitar diferencias significativas entre el grupo de pacientes que recibe tratamiento con oxitocina y con placebo, se estratificó la muestra según si presentaban o no depresión postparto. Todas las participantes recibieron el tratamiento con una dosis única de oxitocina 24IU intranasal y placebo en dos visitas diferentes separadas 7-14 días.

El objetivo de este estudio fue comprobar el efecto del tratamiento con oxitocina intranasal en el reconocimiento de las expresiones faciales y en los pensamientos negativos propios de la depresión postparto. Para llevar a cabo esto, se hizo uso en primer lugar de un programa específico de reconocimiento de expresiones faciales (FER) con imágenes de niños llorando, riendo, sorprendidos, con miedo o con expresiones neutras. Ante estos estímulos visuales, las participantes debían responder inmediatamente una pregunta tipo test para calificar la imagen. Para evaluar los pensamientos negativos, utilizaron el cuestionario de pensamientos negativos postparto (PNTQ), es una escala Likert de 17 preguntas puntuadas de 1-4 puntos.

Los resultados de este estudio mostraron que las participantes con diagnóstico de depresión postparto en tratamiento con oxitocina tendían a calificar las imágenes del estudio FER como más positivas en comparación con el grupo placebo. Además, en este mismo grupo los resultados también mostraron un descenso significativo en cuanto a la frecuencia de pensamientos negativos en comparación con el tratamiento con placebo.

### 4.3 Efecto del tratamiento hormonal con estradiol en la depresión postparto

**Wisner KL y colaboradores (año 2015)** <sup>(30)</sup> elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que participaron 85 mujeres con diagnóstico de depresión postparto entre 18-40 años. De forma aleatoria las participantes se dividieron en tres grupos según la administración de tratamiento farmacológico con estradiol en parches transdérmicos (dosis de 50mcg - 200mcg), sertralina o placebo durante 8 semanas.

El objetivo de este estudio fue comprobar la eficacia del tratamiento con estradiol, en comparación con la sertralina y el placebo, en la reducción de los síntomas de la depresión postparto mediante el uso de la escala HAMD. El estudio se paralizó debido a que los niveles de estradiol plasmáticos en las pacientes no fueron los esperados según estudios previos.

**Li HJ y colaboradores (año 2020)** <sup>(66)</sup> elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo en el que participaron 14 mujeres entre 20-45 años con diagnóstico de depresión postparto, con una puntuación  $\geq 10$  en la escala HAMD. Las participantes fueron aleatoriamente distribuidas en dos grupos, uno que recibía tratamiento farmacológico con  $17\beta$ -estradiol en parche transdérmico (dosis de 100 mcg/día) y otro grupo control con parche de placebo durante 6 semanas, los parches se cambiaban dos veces a la semana en ambos grupos.

El objetivo de este ensayo fue estudiar el efecto del tratamiento con estradiol en la reducción de los síntomas característicos de la depresión postparto, mediante las escalas BDI, HAMD y EPDS. La medida principal fue la respuesta al tratamiento, considerada como una reducción  $> 50\%$  en la puntuación basal obtenida en la escala BDI y tras 6 semanas de tratamiento, y la remisión clínica, considerada como una puntuación  $< 10$  puntos en la escala BDI tras 6 semanas de tratamiento.

En este estudio hubo una cantidad considerable de pacientes que abandonaron el estudio. Concretamente, de las 7 participantes del grupo placebo, finalizaron el estudio 3 y de las 7 participantes del grupo con estradiol hubo 1 abandono.

Los resultados de este estudio no reflejaron ninguna diferencia significativa en cuanto a la tasa de remisión de síntomas depresivos. Tampoco demostraron diferencias significativas en la puntuación de las escalas HAMD y EPDS. Por último, a pesar de haber una reducción de 9.2 puntos en la puntuación de la escala BDI tras la 3 semana de tratamiento y de 10.5 puntos tras 6 semanas de tratamiento, siendo más baja la puntuación en las mujeres que recibieron el parche de estradiol, esta diferencia no fue significativa tras realizar la comparación de métodos de corrección de errores.

#### 4.4 Valoración del riesgo de sesgo

El riesgo de sesgo para cada uno de los estudios incluidos en el estudio se evaluó conforme el Manual Cochrane 5.1.0. Esta evaluación se recoge en las tablas resumen para cada ensayo clínico en el ANEXO 6.

El riesgo de sesgo clasificado como indeterminado se debe a que no se dispone de suficiente información, así pues, en el ensayo clínico de Lorenz TK <sup>(64)</sup> no se detalla el proceso de generación de la secuencia de aleatorización, mientras que en los ensayos clínicos de Wisner KL <sup>(30)</sup> y Li HJ <sup>(66)</sup> no se describe el método de ocultación de la asignación del tratamiento que reciben las participantes. El sesgo encontrado con más frecuencia en los ensayos clínicos incluidos en esta revisión sistemática fue el sesgo de desgaste, producido principalmente debido a la obtención de un tamaño muestral menor de lo esperado <sup>(57)</sup>, pérdida significativa de participantes en el estudio sin causa justificada <sup>(59,65,30,66)</sup>, el uso de escalas poco estandarizadas para estudiar los resultados <sup>(60,61,62,63)</sup> o por diferencias en el tamaño muestral o en las características del grupo experimental y el grupo placebo <sup>(61,64)</sup>. Además, el ensayo clínico de Kanes S <sup>(57)</sup> es el único clasificado como riesgo de sesgo alto, dado que presenta un alto riesgo de sesgo de selección al ser un estudio abierto, un alto riesgo de sesgo de realización por no haber realizado ningún cegamiento en la asignación del tratamiento, en las pacientes o en los evaluadores de los resultados y un alto riesgo de sesgo de desgaste porque el ensayo finalizó antes de evaluar a 10 las pacientes que estaban previstas en el protocolo inicial.

Tras la valoración de todos los posibles sesgos en los estudios analizados, 9 estudios fueron clasificados como riesgo de sesgo bajo, 1 como riesgo de sesgo moderado y 1 como riesgo de sesgo alto (Tabla 1).

Tabla 1: Resumen sobre la evaluación de riesgo de sesgo							
	Sesgo de selección		Sesgo de realización	Sesgo de detección	Sesgo de desgaste	Sesgo de notificación	Riesgo global
	Aleatorización	Ocultación de asignación					
Kanes S 2016 EEUU	Alto	Alto	Alto	Alto	Alto	Bajo	Alto
Kanes S 2017 EEUU	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo
Meltzer-Brody S 2018 EEUU	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Mah BL 2013 Australia / Países Bajos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Clarici A 2015 Italia/ EEUU	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo

Mah BL 2015 Australia / Países Bajos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Mah BL 2017 Australia / Países Bajos	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Lorenz T.K 2018 Países Bajos	Indeterminado	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Donadon MF 2020 Brasil	Bajo	Bajo	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Li HJ 2020, EEUU	Bajo	Indeterminado	Bajo	Bajo	Alto	Bajo	Bajo
Wisner KL 2015, EEUU	Bajo	Indeterminado	Bajo	Bajo	Alto	Alto	Moderado

## 5. DISCUSIÓN

La presente revisión sistemática ofrece una visión global y actualizada acerca de las investigaciones y avances sobre el tratamiento hormonal en la depresión postparto. Tras la aplicación de los criterios de inclusión/exclusión y una revisión exhaustiva de la bibliografía, se seleccionaron un total de 11 ensayos clínicos para un análisis más profundo. En estos estudios se exploraba el tratamiento hormonal en población de mujeres previamente diagnosticadas con depresión postparto según el DSM-5. Entre estos estudios, tres de ellos exploraban los efectos del tratamiento con brexanolona, seis estudios los efectos del tratamiento con oxitocina y dos de ellos el efecto del tratamiento con estradiol.

Los ensayos clínicos que estudiaban el efecto del tratamiento con brexanolona en la depresión postparto <sup>(56,57,58)</sup> concluyeron que tiene un efecto rápido y duradero en cuanto a la disminución de los síntomas característicos de la depresión postparto, efecto medido con el uso de escalas validadas (HAMD, EPDS, GAD7 y PHQ9). Además, los efectos secundarios notificados en estos estudios fueron de intensidad leve-moderada, siendo los más frecuentes la cefalea, mareo y somnolencia, y poco prolongados en el tiempo. No obstante, un punto a destacar sobre este tratamiento es que la forma de administración era por perfusión intravenosa durante 60 horas. Debido a esto, las pacientes que recibían este tratamiento debían permanecer ingresadas en el hospital y el tratamiento debía ser administrado y supervisado por profesionales sanitarios, suponiendo estos aspectos una mayor complejidad para el desarrollo de los ensayos clínicos. A pesar de la complejidad de los ensayos, cabe destacar que en todos ellos se emplearon escalas diagnósticas validadas, de amplio uso en clínica, para valorar la reducción de la sintomatología de la depresión postparto tras la aplicación de los tratamientos.

Por otra parte, los resultados de los ensayos clínicos que estudiaban el impacto del tratamiento con oxitocina intranasal <sup>(60,61,62,63,64,65)</sup> no son tan concluyentes. La mayoría de estos ensayos clínicos no midieron específicamente el efecto que tiene el tratamiento en estudio en la disminución o remisión de la sintomatología característica de la depresión postparto y, por lo tanto, no utilizaron las escalas validadas para ello (HAMD, EPDS, GAD7 o PHQ9). En su lugar, estudiaban el impacto de la administración de oxitocina en aerosol nasal mediante herramientas muy diversas con distintos objetivos: evaluar el estado de ánimo materno, la capacidad de concentración y fluidez verbal, cambios en la personalidad (SWAP, ANPS), el grado de protección materno hacia su bebé, la sensibilidad e intrusión materna, la activación de regiones cerebrales implicadas en la regulación emocional (amígdala, núcleo accumbens y área tegmental ventral), el reconocimiento de expresiones faciales y los pensamientos negativos postparto. Por esta razón, la obtención de resultados concluyentes que demuestren el beneficio claro del tratamiento farmacológico con oxitocina en los hallazgos clínicos de una mujer con depresión postparto es más complicado. Asimismo, otro aspecto

a destacar es el grado de subjetividad en algunas herramientas utilizadas y, por lo tanto, el impacto que puede tener el/la examinador/a en los resultados de cada uno de los estudios. Todo ello se traduce en una presentación de resultados muy heterogéneos que dificultan que sean esclarecedores y concluyentes. Por tanto, la estandarización del uso de escalas que midan la reducción o remisión de síntomas en las pacientes con depresión postparto, y en las cuales la subjetividad del examinador/a tenga menor impacto, es un aspecto a destacar y a tener en cuenta en futuras investigaciones.

Por último, los ensayos clínicos que estudiaban el efecto del tratamiento farmacológico con estradiol <sup>(30, 65)</sup> en la depresión postparto no concluyeron una disminución en los síntomas o en el cuadro clínico propio de este trastorno. Además, el ensayo clínico que llevó a cabo Wisner KL y colaboradores <sup>(30)</sup> se paralizó debido a que los niveles de estradiol plasmáticos en las pacientes estudiadas no fueron los esperados.

En cuanto a los ensayos clínicos en el campo de la depresión maternal, cabe destacar que son escasos los estudios implementados para evaluar el impacto del tratamiento farmacológico hormonal en la depresión postparto. De hecho, gran parte de los avances científicos en este sentido se deben a los numerosos estudios realizados en modelos animales. La razón principal puede ser debida a que gran cantidad de mujeres, muchas de ellas en periodo de lactancia, son reacias a la administración de un tratamiento farmacológico y, por tanto, a participar en los estudios, dado el posible impacto que el tratamiento pueda tener sobre el bebé. Este tipo de estudios implican evidentemente una limitación ética y moral. Por ello, probablemente, existe una gran cantidad de investigaciones que estudian el impacto de otras intervenciones no farmacológicas sobre la depresión postparto, así como la psicoterapia, fisioterapia, soporte social, acupuntura, yoga, etc.

### **5.1 Limitaciones del estudio**

A pesar de que la estrategia de búsqueda fue exhaustiva, con una combinación de descriptores y el uso de tres bases de datos diferentes para obtener el mayor número de artículos posibles, es probable que algunos estudios relevantes no hayan sido localizados.

La principal limitación de esta revisión sistemática es la gran heterogeneidad de los ensayos clínicos incluidos en cuanto a la terapia hormonal a estudio y en cuanto a la presentación de resultados de los mismos. Estas limitaciones pueden deberse a que el tratamiento hormonal para la depresión postparto es un campo, relativamente novedoso y poco explorado hasta la actualidad. Por esta razón, en esta revisión sistemática se ha optado por realizar un análisis cualitativo de los estudios incluidos, puesto que los resultados derivados no permitían realizar un análisis cuantitativo.

Además, en algunos ensayos clínicos, las mujeres en tratamiento farmacológico con antidepresivos no fueron excluidas <sup>(59,60,62,63)</sup> y, a pesar de que la muestra fue estratificada, cabe la posibilidad de que esto haya podido interferir en el resultado de estos ensayos clínicos.

Por último, otra de las limitaciones que resultan inevitables en cualquier revisión sistemática es el sesgo de publicación, que consiste en la influencia de la condición y el sentido de los resultados de los estudios para su publicación. Es decir, que aquellos estudios con resultados negativos respecto a una hipótesis nula son publicados en menor proporción con respecto a aquellos que tienen resultados positivos, puesto que estos últimos muestran que la intervención a estudio posee el efecto deseado y, por lo tanto, se consideran de mayor impacto.

## **6. CONCLUSIONES**

La depresión postparto puede llegar a tener efectos perjudiciales en el desarrollo cognitivo, conductual, afectivo y físico de los hijos/as de madres afectadas y, además, es una de las causas más frecuentes de suicidio materno. Por lo tanto, el cribado diagnóstico de este trastorno debería realizarse de forma sistemática, especialmente en mujeres que presentan factores de riesgo, para vigilar de forma estrecha el posible desarrollo de depresión postparto. Además, en futuros estudios, se deberían de estandarizar los criterios y herramientas diagnósticas validadas para la depresión postparto. Por otra parte, aunque actualmente se ha avanzado en el conocimiento de la fisiopatología de la depresión postparto, todavía no se conocen con exactitud los mecanismos endocrinos y neurobiológicos específicos que contribuyen al desarrollo de la depresión postparto, dificultando el conocimiento de nuevas dianas terapéuticas y, por tanto, el desarrollo de tratamientos más adaptados para este trastorno. Por último, cabe destacar que actualmente no existe ningún tratamiento específicamente desarrollado y comercializado para la depresión postparto, a excepción de la Brexanolona en EE.UU., de forma que habitualmente se prescriben tratamientos farmacológicos indicados para la depresión mayor, como fármacos ISRS, ISRN o ATC. Por ello, existe una necesidad de desarrollar tratamientos óptimos para la depresión postparto, siendo así la terapia hormonal un área muy prometedora en el campo del tratamiento específico de la depresión postparto.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maternal mental health [Internet]. Who.int. [citado 20 diciembre 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/maternal-mental-health>
2. Wisner KL, Moses-Kolko EL, Sit DKY. Postpartum depression: A disorder in search of a definition. Arch Womens Ment Health. 2010;13(1):37–40.
3. Guintivano J, Manuck T, Meltzer-Brody S. Predictors of postpartum depression: A comprehensive review of the last decade of evidence: A comprehensive review of the last decade of evidence. Clin Obstet Gynecol. 2018;61(3):591–603.
4. Chaudron LH. Postpartum depression: what pediatricians need to know. Pediatr Rev. 2003;24(5):154-61.
5. Thorsteinsson EB, Loi NM, Moulynox AL. Mental health literacy of depression and postnatal depression: A community sample. Open J Depress. 2014;03(03):101–11.
6. Ertel KA, Rich-Edwards JW, Koenen KC. Maternal depression in the United States: nationally representative rates and risks. J Womens Health. 2011;20(11):1609–17
7. Pearlstein T, Howard M, Salisbury A, Zlotnick C. Postpartum depression. Am J Obstet Gynecol. 2009;200(4):357–64.
8. Savarimuthu RJS, Ezhilarasu P, Charles H, Antonisamy B, Kurian S, Jacob KS. Post-partum depression in the community: A qualitative study from rural south India. Int J Soc Psychiatry. 2010;56(1):94–102.
9. Silverman ME, Reichenberg A, Savitz DA, Cnattingius S, Lichtenstein P, Hultman CM, et al. The risk factors for postpartum depression: A population-based study. Depress Anxiety. 2017;34(2):178–87.
10. Sidebottom AC, Hellerstedt WL, Harrison PA, Hennrikus D. An examination of prenatal and postpartum depressive symptoms among women served by urban community health centers. Arch Womens Ment Health. 2014;17(1):27–40.
11. Ihongbe TO, Masho SW. Do successive preterm births increase the risk of postpartum depressive symptoms? J Pregnancy. 2017;4148136.

12. Vigod SN, Villegas L, Dennis C-L, Ross LE. Prevalence and risk factors for postpartum depression among women with preterm and low-birth-weight infants: a systematic review: Risk of postpartum depression in mothers of preterm and low-birth-weight infants. *BJOG*. 2010;117(5):540–50.
13. Jarde A, Morais M, Kingston D, Giallo R, MacQueen GM, Giglia L, et al. Neonatal outcomes in women with untreated antenatal depression compared with women without depression: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 2016;73(8):826–37.
14. Freeman MP, Anthony M. Focus on women’s mental health. *J Clin Psychiatry*. 2004;65(9):1164–5.
15. Stewart DE, Vigod SN. Postpartum depression: Pathophysiology, treatment, and emerging therapeutics. *Annu Rev Med*. 2019;70(1):183–96.
16. Henshaw C. Mood disturbance in the early puerperium: a review. *Arch Womens Ment Health*. 2003;6 Suppl 2(0):S33-42.
17. Learman LA. Screening for depression in pregnancy and the postpartum period. *Clin Obstet Gynecol*. 2018;61(3):525–32.
18. Bergink V, Rasgon N, Wisner KL. Postpartum psychosis: Madness, mania, and melancholia in motherhood. *Am J Psychiatry*. 2016;173(12):1179–88.
19. Bergink V, Burgerhout KM, Koorengel KM, Kamperman AM, Hoogendijk WJ, Lambregtse-van den Berg MP, et al. Treatment of psychosis and mania in the postpartum period. *Am J Psychiatry*. 2015;172(2):115–23.
20. Babu GN, Thippeswamy H, Chandra PS. Use of electroconvulsive therapy (ECT) in postpartum psychosis--a naturalistic prospective study. *Arch Womens Ment Health*. 2013;16(3):247–51.
21. ACOG committee opinion no. 757 summary: Screening for perinatal depression: Screening for perinatal depression. *Obstet Gynecol*. 2018;132(5):1314–6.
22. Cox JL, Holden JM, Sagovsky R. Detection of Postnatal Depression: Development of the 10-item Edinburgh Postnatal Depression scale. *Br J Psychiatry*. 1987;150(6):782–6.

23. Ukatu N, Clare CA, Brulja M. Postpartum depression screening tools: A review. *Psychosomatics*. 2018;59(3):211–9.
24. Beck CT, Gable RK. Postpartum Depression Screening Scale: development and psychometric testing. *Nurs Res*. 2000;49(5):272–82.
25. Payne JL, Maguire J. Pathophysiological mechanisms implicated in postpartum depression. *Front Neuroendocrinol*. 2019;52:165–80.
26. Brunton PJ, Russell JA. Endocrine induced changes in brain function during pregnancy. *Brain Res*. 2010;1364:198–215.
27. Schiller CE, Meltzer-Brody S, Rubinow DR. The role of reproductive hormones in postpartum depression. *CNS Spectr*. 2015;20(1):48–59.
28. Walf AA, Frye CA. A review and update of mechanisms of estrogen in the hippocampus and amygdala for anxiety and depression behavior. *Neuropsychopharmacology*. 2006;31(6):1097–111.
29. Dennis C-L, Ross LE, Herxheimer A. Oestrogens and progestins for preventing and treating postpartum depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(4):CD001690.
30. Wisner KL, Sit DKY, Moses-Kolko EL, Driscoll KE, Prairie BA, Stika CS, et al. Transdermal estradiol treatment for postpartum depression: A pilot, randomized trial. *J Clin Psychopharmacol*. 2015;35(4):1.
31. Duka T, Tasker R, McGowan JF. The effects of 3-week estrogen hormone replacement on cognition in elderly healthy females. *Psychopharmacology*. 2000;149(2):129–39.
32. Altemus M, Roca C, Galliven E, Romanos C, Deuster P. Increased vasopressin and adrenocorticotropin responses to stress in the midluteal phase of the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(6):2525–30.
33. Skrundz M, Bolten M, Nast I, Hellhammer DH, Meinschmidt G. Plasma oxytocin concentration during pregnancy is associated with development of postpartum depression. *Neuropsychopharmacology*. 2011;36(9):1886–93.

34. Jobst A, Krause D, Maiwald C, Härtl K, Myint A-M, Kästner R, et al. Oxytocin course over pregnancy and postpartum period and the association with postpartum depressive symptoms. *Arch Womens Ment Health*. 2016;19(4):571–9.
35. Meynen G, Unmehopa UA, Hofman MA, Swaab DF, Hoogendijk WJG. Hypothalamic oxytocin mRNA expression and melancholic depression. *Mol Psychiatry*. 2007;12(2):118–9.
36. Jolley SN, Elmore S, Barnard KE, Carr DB. Dysregulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in postpartum depression. *Biol Res Nurs*. 2007;8(3):210–22.
37. Bergman K, Sarkar P, Glover V, O'Connor TG. Maternal prenatal cortisol and infant cognitive development: moderation by infant-mother attachment. *Biol Psychiatry*. 2010;67(11):1026–32.
38. Osborne LM, Gispén F, Sanyal A, Yenokyan G, Meilman S, Payne JL. Lower allopregnanolone during pregnancy predicts postpartum depression: An exploratory study. *Psychoneuroendocrinology*. 2017;79:116–21.
39. Maguire J. Neuroactive steroids and GABAergic involvement in the neuroendocrine dysfunction associated with major depressive disorder and postpartum depression. *Front Cell Neurosci*. 2019;13:83.
40. Paoletti AM, Romagnino S, Contu R, Orrù MM, Marotto MF, Zedda P, et al. Observational study on the stability of the psychological status during normal pregnancy and increased blood levels of neuroactive steroids with GABA-A receptor agonist activity. *Psychoneuroendocrinology*. 2006;31(4):485–92.
41. Marcus SM. Depression during pregnancy: rates, risks and consequences--Motherisk Update 2008. *Can J Clin Pharmacol*. 2009;16(1):e15-22.
42. Wisner KL, Sit DKY, McShea MC, Rizzo DM, Zoretich RA, Hughes CL, et al. Onset timing, thoughts of self-harm, and diagnoses in postpartum women with screen-positive depression findings. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(5):490–8.
43. De Crescenzo F, Perelli F, Armando M, Vicari S. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for post-partum depression (PPD): a systematic review of randomized clinical trials. *J Affect Disord*. 2014;152–154:39–44.

44. Kim DR, Epperson CN, Weiss AR, Wisner KL. Pharmacotherapy of postpartum depression: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2014;15(9):1223–34.
45. Milgrom J, Gemmill AW, Ericksen J, Burrows G, Buist A, Reece J. Treatment of postnatal depression with cognitive behavioural therapy, sertraline and combination therapy: a randomised controlled trial. *Aust N Z J Psychiatry*. 2015;49(3):236–45.
46. Molyneaux E, Howard LM, McGeown HR, Karia AM, Trevillion K. Antidepressant treatment for postnatal depression. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(9):CD002018.
47. Wisner KL, Perel JM, Peindl KS, Hanusa BH, Piontek CM, Findling RL. Prevention of postpartum depression: a pilot randomized clinical trial. *Am J Psychiatry*. 2004;161(7):1290–2.
48. Cohen LS, Viguera AC, Bouffard SM, Nonacs RM, Morabito C, Collins MH, et al. Venlafaxine in the treatment of postpartum depression. *J Clin Psychiatry*. 2001;62(8):592–6.
49. Misri S, Swift E, Abizadeh J, Shankar R. Overcoming functional impairment in postpartum depressed or anxious women: a pilot trial of desvenlafaxine with flexible dosing. *Ther Adv Psychopharmacol*. 2016;6(4):269–76.
50. Wisner KL, Hanusa BH, Perel JM, Peindl KS, Piontek CM, Sit DKY, et al. Postpartum depression: a randomized trial of sertraline versus nortriptyline: A randomized trial of sertraline versus nortriptyline. *J Clin Psychopharmacol*. 2006;26(4):353–60.
51. Office of the Commissioner. FDA approves first treatment for post-partum depression [Internet]. *Fda.gov*. 2019 [Citado 21 enero 2021]. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-post-partum-depression>
52. Powell JG, Garland S, Preston K, Piszczatoski C. Brexanolone (zulresso): Finally, an FDA-approved treatment for postpartum depression. *Ann Pharmacother*. 2020;54(2):157–63.
53. Frieder A, Fersh M, Hainline R, Deligiannidis KM. Pharmacotherapy of postpartum depression: Current approaches and novel drug development. *CNS Drugs*. 2019;33(3):265–82.
54. EMA. European Medicines Agency decision PIP. 2015;EMA/794178(1901):1–10.
55. Urrutia G, Bonfill X. PRISMA\_Spanish.pdf. Vol. 135, *Medicina Clínica*. 2010. p. 507–11.

56. Centro Cochrane Iberoamericano, traductores. Manual Cochrane de Revisiones Sistemáticas de Intervenciones, versión 5.1.0 [Internet]. [cochrane.org](http://www.cochrane.org) [citado 25 marzo 2021]. Disponible en <http://www.cochrane.es/?q=es/node/269>
57. Kanes SJ, Colquhoun H, Doherty J, Raines S, Hoffmann E, Rubinow DR, et al. Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum depression. *Hum Psychopharmacol*. 2017;32(2):2–7.
58. Kanes S, Colquhoun H, Gunduz-Bruce H, Raines S, Arnold R, Schacterle A, et al. Brexanolone (SAGE-547 injection) in post-partum depression: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390(10093):480–9.
59. Meltzer-Brody S, Colquhoun H, Riesenberg R, Epperson CN, Deligiannidis KM, Rubinow DR, et al. Brexanolone injection in post-partum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials. *Lancet*. 2018;392(10152):1058–70.
60. Mah BL, Van IJzendoorn MH, Smith R, Bakermans-Kranenburg MJ. Oxytocin in postnatally depressed mothers: Its influence on mood and expressed emotion. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry*. 2013;40(1):267–72.
61. Clarici A, Pellizzoni S, Guaschino S, Alberico S, Bembich S, Giuliani R, et al. Intranasal administration of oxytocin in postnatal depression: implications for psychodynamic psychotherapy from a randomized double-blind pilot study. *Front Psychol*. 2015;6:426.
62. Mah BL, Bakermans-Kranenburg MJ, Van IJzendoorn MH, Smith R. Oxytocin promotes protective behavior in depressed mothers: A pilot study with the enthusiastic stranger paradigm. *Depress Anxiety*. 2015;32(2):76–81.
63. Mah BL, Van IJzendoorn MH, Out D, Smith R, Bakermans-Kranenburg MJ. The Effects of Intranasal Oxytocin Administration on Sensitive Caregiving in Mothers with Postnatal Depression. *Child Psychiatry Hum Dev*. 2017;48(2):308–15.
64. Lorenz TK, Cheng H, Heiman JR. Neural correlates of emotion processing comparing antidepressants and exogenous oxytocin in postpartum depressed women: An exploratory study. *PLoS One*. 2019;14(5):1–16.

65. Donadon MF, Martin-Santos R, L. Osório F. Oxytocin effects on the cognition of women with postpartum depression: A randomized, placebo-controlled clinical trial. *Prog Neuro-Psychopharmacology Biol Psychiatry* 2020; 110098.
66. Li HJ, Martinez PE, Li X, Schenkel LA, Nieman LK, Rubinow DR, et al. Transdermal estradiol for postpartum depression: results from a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arch Womens Ment Health*. 2020;23(3):401–12.
67. Garcia-Esteve L, Ascaso C, Ojuel J, Navarro P. Validation of the Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS) in Spanish mothers. *J Affect Disord*. 2003;75(1):71–6.
68. Quelopana AM, Champion JD. Validación Del cuestionario “postpartum depression screening scale” versión en Español en mujeres DE Arica, Chile: Validation of the “postpartum depression screening scale” Spanish version in women from Arica, Chile. *Cienc enferm*. 2010;16(1):37–47.
69. Ons.org. [INTERNET] [citado 15 Abril 2021]. Disponible en: [https://www.ons.org/sites/default/files/PatientHealthQuestionnaire9\\_Spanish.pdf](https://www.ons.org/sites/default/files/PatientHealthQuestionnaire9_Spanish.pdf)
70. Upton J. Beck Depression Inventory (BDI). In: *Encyclopedia of Behavioral Medicine*. New York, NY: Springer New York; 2019. p. 1–1.

## ANEXO 1. EDINBURGH POSTNATAL DEPRESSION SCALE (EPDS) (67)

Nombre: \_\_\_\_\_  
Dirección: \_\_\_\_\_  
Su fecha de Nacimiento: \_\_\_\_\_  
Fecha de Nacimiento del Bebé: \_\_\_\_\_ Teléfono: \_\_\_\_\_

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

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

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

**PDSS-versión Español-TOTAL DEL PUNTAJE**

**Trastornos del Sueño/Alimentación**

Tenía problemas para dormir aunque mi bebé estuviera durmiendo.  
Perdí el apetito.

Me despertaba en la noche y tenía dificultad en volver a dormirme.  
Me daba vuelta en la cama por largo tiempo, tratando de quedarme dormida.

Sabía que debía comer pero no podía.

**Ansiedad/Inseguridad**

Me ponía ansiosa por lo más mínimo que tuviese que ver con mi bebé.  
Me sentía totalmente agobiada (harta).

Me sentía tremendamente nerviosa (quería escapar de mí misma).  
Me sentía sola.

Sentía que tenía que seguir moviéndome de un lado a otro.

**Sensibilidad Emocional**

Sentía un sube y baja emocional.

Temía que jamás volvería a ser feliz.

Lloraba mucho sin razón.

He estado muy irritable.

Me sentía llena de rabia (ira) y a punto de explotar.

**Confusión Mental**

Sentía que estaba perdiendo la razón.

No podía concentrarme en nada.

Pensé que me estaba volviendo loca.

Tenía dificultad aun para tomar una simple decisión.

Tenía dificultad para concentrarme en una tarea.

**Sentirse Perdida**

Tenía miedo de nunca volver a ser la misma de antes.

Empecé a desconocerme a mí misma.

Ya no sabía quién era yo.

Me sentía como si no fuera una persona normal.

No me sentía real (auténtica).

**Culpabilidad/Vergüenza**

Sentía como si yo no fuera la madre que quería ser.

Sentía como si muchas madres fueran mejores que yo.

Me sentía culpable por que no podía sentir tanto amor como debiera por mi bebé.

Sentía que tenía que esconder lo que pensaba/sentía por mi bebé.

Me sentía un fracaso como madre.

**Pensamientos Suicidas**

Llegué a pensar que la muerte parecía ser la única solución.

Empecé a pensar que estaría mejor muerta.

Quería hacerme daño.

Creía que mi bebé estaría mejor sin mí.

Sentía que lo que quería era dejar este mundo.

### ANEXO 3. ESCALA PATIENT HEALTH QUESTIONNAIRE (PHQ-9) (69)

Durante las <b>últimas 2 semanas</b> , ¿qué tan seguido ha tenido molestias debido a los siguientes problemas? (Marque con un "□" para indicar su respuesta)	Ningún día	Varios días	Más de la mitad de los días	Casi todos los días
1. Poco interés o placer en hacer cosas	0	1	2	3
2. Se ha sentido decaído(a), deprimido(a) o sin esperanzas	0	1	2	3
3. Ha tenido dificultad para quedarse o permanecer dormido(a), o ha dormido demasiado	0	1	2	3
4. Se ha sentido cansado(a) o con poca energía	0	1	2	3
5. Sin apetito o ha comido en exceso	0	1	2	3
6. Se ha sentido mal con usted mismo(a) – o que es un fracaso o que ha quedado mal con usted mismo(a) o con su familia	0	1	2	3
7. Ha tenido dificultad para concentrarse en ciertas actividades, tales como leer el periódico o ver la televisión	0	1	2	3
8. ¿Se ha movido o hablado tan lento que otras personas podrían haberlo notado? o lo contrario – muy inquieto(a) o agitado(a) que ha estado moviéndose mucho más de lo normal	0	1	2	3
9. Pensamientos de que estaría mejor muerto(a) o de lastimarse de alguna manera	0	1	2	3

FOR OFFICE CODING 0 + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_ + \_\_\_\_\_

=Total Score: \_\_\_\_\_

Si marcó **cualquiera** de los problemas, ¿qué tanta **dificultad** le han dado estos problemas para hacer su trabajo, encargarse de las tareas del hogar, o llevarse bien con otras personas?

No ha sido difícil	Un poco difícil	Muy difícil	Extremadamente difícil
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## ANEXO 4. ESCALA: BECK'S DEPRESSION INVENTORY (70)

### BDI

**Instructions:** On this questionnaire are groups of statements. Please read all the statements in a given group. Then pick out at least **one** statement in each group which describes you best in terms of this past week. Circle the number beside the statement you have chosen. If several statements in the group seem to apply equally well, circle each one. Be sure to read all the statements in each group before making your choice(s).

- 
- |   |  |
|---|--|
| 1) 0 I do not feel sad or blue.<br>1 I feel sad or blue.<br>2a I am blue or sad all the time and I can't snap out of it.<br>2b I am so sad or unhappy that it is quite painful.<br>3 I am so sad or unhappy that I can't stand it.  | 8) 0 I don't feel I am any worse than anybody else.<br>1 I am critical of myself for my weaknesses or mistakes.<br>2 I blame myself for my faults.<br>3 I blame myself for everything bad that happens.  |
| 2) 0 I am not particularly pessimistic or discouraged about the future.<br>1 I feel discourage about the future.<br>2a I feel I have nothing to look forward to.<br>2b I feel I won't ever get over my troubles.<br>3 I feel that the future is hopeless and that things cannot improve.  | 9) 0 I don't have any thoughts of harming myself.<br>1 I have thoughts of harming myself, but I would not carry them out.<br>2a I feel I would be better of dead.<br>2b I feel my family would be better off if I were dead.<br>3a I have definite plans about committing suicide.<br>3b I would kill myself if I could. |
| 3) 0 I do not feel like a failure.<br>1 I feel I have failed more than the average person.<br>2a I feel I have accomplished very little that is worthwhile or that means anything.<br>2b As I look back on my life, all I can see is a lot of failures.<br>3 I feel I am a complete failure as a person (parent, husband, wife, etc.) | 10) 0 I don't cry any more than usual.<br>1 I cry more now than I used to.<br>2 I cry all the time now; I can't stop it.<br>3 I used to be able to cry, but now I can't cry even though I want to.   |
| 4) 0 I am not particularly dissatisfied.<br>1a I feel bored most of the time.<br>1b I don't enjoy things the way I used to.<br>2 I don't get satisfaction out of anything any more.<br>3 I am dissatisfied with everything.   | 11) 0 I am no more irritated now than I ever am.<br>1 I get annoyed or irritated more easily than I used to.<br>2 I feel irritated all the time now.<br>3 I don't get irritated at all at the things that used to irritate me.   |
| 5) 0 I don't feel particularly guilty.<br>1 I feel bad or unworthy a good part of the time.<br>2a I feel quite guilty.<br>2b I feel bad or unworthy practically all the time now.<br>3 I feel as though I am very bad or worthless.   | 12) 0 I have not lost interest in other people.<br>1 I am less interested in other people than I used to be.<br>2 I have lost more of my interest in other people and have little feeling for them.<br>3 I have lost all of my interest in other people and don't care about them at all.                                |
| 6) 0 I don't feel I am being punished.<br>1 I have a feeling that something bad may happen to me.<br>2 I feel I am being punished or will be punished.<br>3a I feel I deserve to be punished.<br>3b I want to be punished.  | 13) 0 I make decisions about as well as ever.<br>1 I try to put off making decisions.<br>2 I have great difficulty in making decisions.<br>3 I can't make any decisions at all any more.   |
| 7) 0 I don't feel disappointed in myself.<br>1a I am disappointed in myself.<br>1b I don't like myself.<br>2 I am disgusted with myself.<br>3 I hate myself.  | 14) 0 I don't feel I look any worse than I used to.<br>1 I am worried that I am looking old or unattractive.<br>2 I feel that there are permanent changes in my appearance and they make me look unattractive.<br>3 I feel that I am ugly or repulsive looking.  |

- 15) 0 I can work about as well as before.  
1a It takes extra effort to get started at doing something.  
1b I don't work as well as I used to.  
2 I have to push myself very hard to do anything.  
3 I can't do any work at all.
- 16) 0 I can sleep as well as usual.  
1 I wake up more tired in the morning than I used to.  
2 I wake up 1-2 hours earlier than usual and find it hard to get back to sleep.  
3 I wake up early every day and can't get more than 5 hours of sleep.
- 17) 0 I don't get any more tired than usual.  
1 I get tired more easily than I used to.  
2 I get tired from doing anything.  
3 I get too tired to do anything.
- 18) 0 My appetite is no worse than usual.  
1 My appetite is not as good as it used to be.  
2 My appetite is much worse now.  
3 I have no appetite at all any more.
- 19) 0 I haven't lost much weight, if any, lately.  
1 I have lost more than 5 pounds.  
2 I have lost more than 10 pounds.  
3 I have lost more than 15 pounds.

Are you trying to lose weight? Yes No (circle one)

- 20) 0 I am no more concerned about my health than usual.  
1 I am concerned about aches and pains or upset stomach or constipation.  
2 I am so concerned with how I feel or what I feel that it's hard to think of much else.  
3 I am completely absorbed in what I feel.
- 21) 0 I have not noticed any recent changes in my interest in sex.  
1 I am less interested in sex than I used to be.  
2 I am much less interested in sex now.  
3 I have lost interest in sex completely.

## ANEXO 5. TABLA RESUMEN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS ANALIZADOS EN LA PRESENTE

### REVISIÓN SISTEMÁTICA

Autor, país, año	Título del artículo	Tratamiento hormonal a estudio	Muestra (tamaño, edad)	Escala diagnóstica (de inclusión)	Pauta farmacológica	Periodo de seguimiento	Objetivos	Medida principal de resultados	Resultados
Kanes SJ y colaboradores, EEUU, año 2017 <sup>(56)</sup> .	Open-label, proof-of-concept study of brexanolone in the treatment of severe postpartum	Brexanolona	4 mujeres entre 18 y 45 años.	HAMD ≥ 20.	Perfusión iv durante 60h con la siguiente pauta: 2.1-5µg/kg/h (1-4h); 43µg/kg/h (5-8h); 64.5µg/kg/h (9-12h); 86µg/kg/h (13-48h); 64.5µg/kg/h (49-52h); 43µg/kg/h (53-56h); 21.5µg/kg/h (57-60h).	84 horas.	1º: Seguridad y tolerabilidad. 2º: Eficacia, mediante reducción y remisión de síntomas.	Escalas HAMD, EPDS, GAD7 y PHQ9.	A las 60h (fin de perfusión iv): -reducción media de 24.7 puntos en la escala HAMD. -reducción media de 15.8 puntos en la escala EPDS -reducción media de 11.8 puntos en la escala GAD-7. -reducción media de 14.5 puntos en la escala PHQ9. Todas las pacientes a las 24h obtuvieron puntuación ≤7 en la escala HAMD (remisión de síntomas).
Kanes SJ y colaboradores, EEUU, año 2017 <sup>(57)</sup> .	Brexanolone (SAGE-547 injection) in postpartum depression: a randomised controlled trial.	Brexanolona	21 mujeres entre 18 y 45 años (10 grupo control con placebo y 10 en el grupo experimental).	HAMD ≥ 26.	Perfusión iv durante 60h con la siguiente pauta: 0 µg/kg/h (0-4 h); 60 µg/kg/h (4-24 h); 90 µg/kg/h (24-52 h); 60 µg/kg/h (52-56 h); 30 µg/kg/h (56-60 h).	30 días.	1º: Evaluar la reducción y remisión de síntomas. 2º: Seguridad y tolerabilidad.	Escalas HAMD (remisión HAMD ≤ 7), MADRS, EPDS, PHQ-9.	-A las 60h del tratamiento: reducción 21 puntos en escala HAMD en el grupo experimental y de 8.8 puntos en el grupo placebo -A las 60h remisión en 7 mujeres del grupo experimental y 1 mujer del grupo placebo. -A los 30 días del tratamiento: reducción 20.77 puntos en escala HAMD en el grupo experimental y de 8.84 puntos en el grupo control.
Meltzer-Brody S y colaboradores, EEUU, año 2018 <sup>(58)</sup> .	Brexanolone injection in postpartum depression: two multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trials.	Brexanolona	375 mujeres en total entre 18-45 años. -Estudio 1: 138 mujeres (46 grupo control y 92 grupo experimental) -Estudio 2: 108 mujeres (54 grupo control y 54 grupo experimental).	-Estudio 1: HAMD >26 -Estudio 2: HAMD 20-25	Perfusión iv durante 60h con las siguientes pautas: -Estudio 1: 47 mujeres con brexanolona 60µg/kg/h y 45 mujeres con brexanolona a 90µg/kg/h. -Estudio 2: brexanolona 90µg/kg/h.	30 días.	1º: Evaluar la reducción de síntomas. 2º: Seguridad y tolerabilidad.	Escala HAMD, GCI-I, MADRS, EPDS, PHQ-9.	-Estudio 1: a las 60h del tratamiento, reducción 19.5 puntos de escala HAMD en grupo experimental BRX60, de 17.7 puntos en grupo experimental BRX90 y 14.0 puntos en grupo control. -Estudio 2: a las 60h del tratamiento reducción de 14.6 puntos en grupo experimental y de 12.1 en grupo control.

Mah BL y colaboradores, Australia y Países Bajos, año 2013 <sup>(59)</sup> .	Oxytocin in postnatally depressed mothers: its influence on mood and expressed emotion.	Oxitocina	25 mujeres entre 19 y 38 años. (Todas recibieron oxitocina y placebo con un intervalo de 1 semana).	EPDS ≥ 12	Oxitocina en aerosol intranasal 24 UI, dosis única.		-Maniquí de autoevaluación (evalúa el estado de ánimo). -Discurso 5 minutos (evalúa la expresión de las emociones). -COWAT (evalúa la fluidez verbal y la capacidad de concentración).	Tras recibir el tratamiento con oxitocina las mujeres con depresión postparto valoraban de forma más positiva la relación con su bebé, pero tienen un estado de ánimo más bajo.
Clariá A y colaboradores, Italia, año 2015 <sup>(60)</sup> .	Intranasal administration of oxytocin in postnatal depression: implications for psychodynamis psychotherapy from a randomized double-blind pilot study.	Oxitocina	16 mujeres entre 29-42 años (5 grupo experimental y 11 grupo control).		Oxitocina intranasal, 2 dosificaciones diarias de aerosol nasal por fosa nasal de un envase de oxitocina 40IU/ml (= dosis de 16IU/día).	12 semanas.	1º: Evaluar la reducción de síntomas. 2º: Estudiar posibles cambios en la personalidad.	Sin diferencias significativas entre grupos en las escalas EPDS, HDRS y ANPS. En las pacientes en tratamiento con oxitocina se observó una disminución del rasgo narcisista de la personalidad mediante el uso de la escala SWAP.
Mah BL y colaboradores, Australia y Países Bajos, año 2015 <sup>(61)</sup> .	Oxytocin promotes protective behavior in depressed mothers: a pilot study with the enthusiastic stranger paradigm.	Oxitocina	16 mujeres entre 19 y 33 años. (Todas recibieron oxitocina y placebo con un intervalo de 1 semana).	EPDS ≥ 12	Oxitocina intranasal 24 UI, dosis única.		Estudiar el comportamiento materno ante el paradigma del extraño intrusivo.	Bajo el efecto del tratamiento con oxitocina, las madres con depresión postparto adoptaron una actitud más protectora hacia a su bebé.
Mah BL y colaboradores, Australia y Países Bajos, 2017 <sup>(62)</sup> .	The effects of intranasal oxytocin administration on sensitive caregiving in mothers with postnatal depression.	Oxitocina	25 mujeres entre 19 y 28 años. (Todas ellas recibieron placebo y oxitocina con un intervalo de 1 semana).	EPDS ≥ 12	Oxitocina intranasal 24 UI, dosis única.		Evaluar el comportamiento materno.	No se mostraron diferencias significativas en las escalas de sensibilidad e intrusión materna. Bajo el efecto del tratamiento con oxitocina, las madres tienden a clasificar el llanto de un bebé como más urgente que con placebo.

Lorenz TK Y colaboradores, Países Bajos, año 2019 <sup>(63)</sup> .	Neural correlates of emotion processing comparing antidepressants and exogenous oxytocin in postpartum depressed women: An exploratory study.	Oxitocina	23 mujeres; 11 recibiendo tratamiento antidepressivo y 12 sin medicación.	EPDS $\geq$ 12	Oxitocina intranasal 24 UI, dosis única.	Aproximadamente 2 horas.	Evaluar el efecto de la oxitocina en diversas regiones cerebrales implicadas en la regulación emocional.	Mediante resonancia magnética funcional se evaluó la activación neuronal en amígdala, núcleo accumbens y área tegmental ventral mientras las pacientes eran estimuladas con imágenes visuales.	-En la amígdala: se evidencia menor activación neuronal ante estímulos sexuales en el grupo experimental frente al grupo control. -No se encuentran diferencias significativas en la actividad neuronal del núcleo accumbens y el área tegmental ventral.
Donadon MF y colaboradores, Sao Paulo y Barcelona, año 2020 <sup>(64)</sup> .	Oxytocin effects on the cognition of women with postpartum depression: A randomized, placebo-controlled clinical trial.	Oxitocina	55 mujeres entre 21 y 34 años; 20 con depresión postparto (casos) y 35 sin depresión postparto (controles). Estudio cruzado; dos sesiones, con un intervalo 7-14 días.	-Grupo de casos EPDS $\geq$ 10. -Grupo de controles EPDS < 4	Oxitocina intranasal 24 UI, dosis única.		Evaluar el reconocimiento de las expresiones faciales y pensamientos negativos.	Programa FER y cuestionario PNTQ.	Las participantes diagnosticadas de depresión postparto en tratamiento con oxitocina tendían a calificar las imágenes del FER como más positivas y mostraron un descenso significativo en cuanto a la frecuencia de pensamientos negativos. en comparación con el grupo placebo.
Wisner KL Y colaboradores, EEUU, año 2015 <sup>(60)</sup> .	Transdermal estradiol treatment for postpartum depression: a pilot randomized trial.	Estradiol	85 mujeres entre 18 y 40 años.		Estradiol en parche transdérmico (50-200 mcg/día).	8 semanas.	Evaluar la reducción de síntomas.	Escala HAMD.	No hay resultados debido a que el estudio se paralizó porque los niveles de estradiol plasmáticos no eran los esperados.

Li HJ y colaboradores, EEUU, año 2019 <sup>(65)</sup> .	Transdermal estradiol for postpartum depression: results from a pilot randomized, double-blind, placebo-controlled study.	Estradiol	14 mujeres entre 20 y 45 años; 6 en grupo experimental y 6 en grupo control con placebo.	HAMD ≥ 10.	7β-estradiol en parche transdérmico (dosis 100 mcg/día).	6 semanas.	Evaluar la reducción de síntomas.	Escala BDI (considerado respuesta al tratamiento a la reducción >50% de la puntuación basal y remisión clínica a una puntuación <10 tras 6 semanas de tratamiento), HAMD y EPDS.	No reflejaron diferencias significativa en cuanto a la remisión de síntomas ni a la reducción de la puntuación en las escalas HAMD y EPDS.
---	---	-----------	--	------------	--	------------	-----------------------------------	--	--

## ANEXO 6: EVALUACIÓN DEL RIESGO DE SESGO DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

KANES S y colaboradores 2017 EEUU <sup>(57)</sup>		
SESGO	EVALUACIÓN	APOYO
Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de selección)	Alto riesgo	Estudio abierto
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Alto riesgo	Estudio abierto
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Alto riesgo	Ningún cegamiento
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Se esperaba un mayor tamaño muestral y no se especifica la causa. Cita: “el ensayo finalizó antes de evaluar a 10 pacientes, tal y como se había previsto en el protocolo inicial”.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron.

KANES S y colaboradores 2017 EEUU <sup>(58)</sup>		
SESGO	EVALUACIÓN	APOYO
Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Aleatorización mediante el uso de un generador de números aleatorios por ordenador”.
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “sin diferencias destacables en las bolsas de perfusión, incluyendo su olor y color”.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	“Cegamiento de los pacientes, los clínicos y el equipo del estudio”.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		“Ningún miembro del equipo del ensayo fue desenmascarado hasta el cierre formal de la base de datos del estudio”.

<b>KANES S y colaboradores 2017 EEUU (58)</b>		
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Bajo riesgo	Los pacientes se distribuyeron en dos grupos bien definidos. No hubo pérdidas. Se describieron todos los objetivos propuestos inicialmente.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron.

<b>MELTZER-BRODY S y colaboradores 2018 EEUU (59)</b>		
SESGO	EVALUACIÓN	APOYO
Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Aleatorización mediante el uso de un generador de números aleatorios por ordenador".
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Las bolsas de perfusión son físicamente idénticas para todos los grupos".
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cita: "Las pacientes, el personal del estudio y el investigador principal fueron enmascarados en cuanto a la asignación".
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Abandonan el estudio 1 un 18% de las pacientes y el estudio 2 un 7%, no se especifican las razones de las pérdidas.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron.

<b>MAH BL y colaboradores 2012, AUSTRALIA - PAÍSES BAJOS (60)</b>		
SESGO	EVALUACIÓN	APOYO
Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Aleatorización por bloques y estratificación según prescripción previa de medicación antidepresiva".
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Los aerosoles fueron embotellados en recipientes idénticos".

**MAH BL y colaboradores 2012, AUSTRALIA - PAÍSES BAJOS <sup>(60)</sup>**

Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Algunas de las escalas utilizadas como medición de resultados depende del examinador.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Se describen todos los resultados primarios preespecificados. Los autores destacan ciertas limitaciones de su estudio.

**CLARICI A y colaboradores 2015 ITALIA / EEUU <sup>(61)</sup>**

SESGO	EVALUACIÓN	APOYO
Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "lista de aleatorización".
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Misma forma de administración en el grupo experimental y en el de placebo.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Algunas de las escalas utilizadas como medida de resultado dependen de la subjetividad del evaluador. El grupo experimental (n=5) tiene menor tamaño muestral que el grupo control (n=11).
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	El protocolo del estudio está disponible y todos los resultados preespecificados del estudio que son de interés para la revisión se describieron. Los autores describen detalladamente las limitaciones de su estudio.

<b>MAH BL y colaboradores 2015, AUSTRALIA - PAÍSES BAJOS <sup>(62)</sup></b>		
<b>SESGO</b>	<b>EVALUACIÓN</b>	<b>APOYO</b>
Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Aleatorización por bloques y estratificación según prescripción previa de medicación antidepresiva".
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Los aerosoles fueron embotellados en recipientes idénticos"
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Algunas de las escalas utilizadas para medir el resultado del tratamiento dependen de la subjetividad del examinador.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Se describen todos los resultados primarios preespecificados. Los autores destacan ciertas limitaciones de su estudio.

<b>MAH BL y colaboradores 2016, AUSTRALIA - PAÍSES BAJOS <sup>(63)</sup></b>		
<b>SESGO</b>	<b>EVALUACIÓN</b>	<b>APOYO</b>
Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Aleatorización por bloques y estratificación según prescripción previa de medicación antidepresiva".
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Los aerosoles fueron embotellados en recipientes idénticos"
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Algunas de las escalas utilizadas para medir el resultado del tratamiento dependen de la subjetividad del examinador.

**MAH BL y colaboradores 2016, AUSTRALIA - PAÍSES BAJOS <sup>(63)</sup>**

Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Se describen todos los resultados primarios preespecificados. Los autores destacan ciertas limitaciones de su estudio.
--	-------------	--

**LORENZ T.K y colaboradores 2018 PAÍSES BAJOS <sup>(64)</sup>**

SESGO	EVALUACIÓN	APOYO
Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de selección)	Indeterminado	No hay información suficiente acerca del proceso de generación de la secuencia de aleatorización.
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “ha sido demostrado que los sprays son indistinguibles por los pacientes”.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo.	La toma de tratamiento antidepresivo no ha sido aleatorizado y por lo tanto puede conducir a resultados erróneos.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Se describen todos los resultados primarios preespecificados.

**DONADON MF y colaboradores 2020 BRASIL <sup>(65)</sup>**

SESGO	EVALUACIÓN	APOYO
Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Asignación aleatoria.
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: “Las dos sustancias fueron distribuidas en dispositivos idénticos”.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Doble ciego.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		

<b>DONADON MF y colaboradores 2020 BRASIL (65)</b>		
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	1/20 el grupo experimental abandona el estudio y 7/35 del grupo control abandona el estudio, sin causa detallada.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Se describen todos los resultados primarios preespecificados. Los autores destacan ciertas limitaciones de su estudio.

<b>WISNER KL y colaboradores 2015, EEUU (30)</b>		
SESGO	EVALUACIÓN	APOYO
Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Estratificación según el estado de lactancia materna (más o menos del 50% de nutrición total es lactancia materna) y la edad del niño (menor o mayor de 41 días). Aleatorización por bloques por un programa de ordenador "SAS Base Software".
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Indeterminado	El método de ocultación no se describe
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cegamiento de las participantes, personal y evaluador principal del ensayo.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	4 participantes desarrollaron síntomas psicóticos, por lo que fueron eliminadas del ensayo.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Alto riesgo	El objetivo principal del estudio era ver la eficacia del tratamiento con estradiol comparado con placebo para la depresión postparto, sin embargo la hipótesis no pudo ser adecuadamente evaluada debido a que no se encontraron diferencias en los niveles plasmáticos de estradiol.

LI HJ y colaboradores 2020, EEUU <sup>(66)</sup>

SESGO	EVALUACIÓN	APOYO
Generación aleatoria de la secuencia (Sesgo de selección)	Bajo riesgo	Cita: "Aleatorización por secuencias generadas por un programa de ordenador".
Ocultación de la asignación (Sesgo de selección)	Indeterminado	El método de ocultación no se describe.
Cegamiento de los participantes y del personal (Sesgo de realización)	Bajo riesgo	Cegamiento de las participantes, personal del ensayo y el evaluador principal.
Cegamiento de los evaluadores de los resultados (Sesgo de detección)		
Datos de resultados incompletos (Sesgo de desgaste)	Alto riesgo	Una participante de cada grupo (placebo y experimental) abandonaron el estudio antes de ser evaluadas. Tres participantes del grupo placebo abandonaron el estudio por motivos justificados.
Notificación selectiva de los resultados (Sesgo de notificación)	Bajo riesgo	Se describen todos los resultados primarios preespecificados. Los autores destacan ciertas limitaciones de su ensayo.