

¿ES LA ZURANOLONA LA PIEZA CLAVE PARA CERRAR LA BRECHA TERAPÉUTICA EN LA ATENCIÓN DE LA DEPRESIÓN POSPARTO?

AUTORES: REGINA GONZÁLEZ GÓMEZ, MARIA DEL PILAR MARTINEZ OGANDO,

ESCUELA DE MEDICINA, DIVISIÓN DE CIENCIAS DE LA SALUD.

UNIVERSIDAD ANÁHUAC QUERÉTARO.

RESUMEN

Este artículo analiza el papel de la zuranolona como alternativa terapéutica en la depresión posparto (DPP), un trastorno psiquiátrico grave que es una respuesta emocional al estrés y se asocia a una disrupción neurobiológica específica. Evidencia señala que su fisiopatología central radica en una falla de la plasticidad de los receptores GABA_A tras la caída de alopregnanolona después del parto, generando hiperexcitabilidad neuronal. Esta alteración no solo compromete la salud mental materna, sino que impacta de forma directa en el binomio madre-hijo, afectando el vínculo temprano, el neurodesarrollo del neonato y aumentando el riesgo de mortalidad materna por suicidio

Los tratamientos convencionales con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina presentan una latencia terapéutica prolongada, inadecuada frente a la urgencia clínica de la DPP. En este caso, la zuranolona emerge como una terapia innovadora. Se trata de un neuroesteroide sintético oral que actúa como modulador alostérico positivo del receptor GABA_A, restaurando rápidamente la inhibición neuronal tanto fásica como tónica.

Los ensayos clínicos fase 3 ROBIN y SKYLARK demostraron una reducción significativa de los síntomas depresivos desde las primeras 72 horas, con un esquema corto de 14 días y un efecto sostenido hasta 45 días.

Además, su perfil de seguridad, la baja transferencia a la leche materna y la administración ambulatoria la posicionan como una alternativa prometedora y específica para el abordaje de DPP. En conjunto, la zuranolona representa un cambio de paradigma en la psiquiatría perinatal, al ofrecer una intervención rápida, eficaz y centrada en la etiología neuroendocrina del trastorno.

ABSTRACT

This article analyzes the role of zuranolone as a therapeutic alternative in postpartum depression (PPD), a severe psychiatric disorder that extends beyond an emotional response to stress and is increasingly recognized as a disorder with a specific neurobiological basis. Current evidence indicates that its core pathophysiology involves impaired plasticity of GABA receptors following the abrupt postpartum decline in allopregnanolone, leading to neuronal hyperexcitability. This disruption not only compromises maternal mental health but also directly affects the mother–infant dyad, impairing early bonding, altering infant neurodevelopment, and increasing the risk of maternal mortality through suicide.

Conventional treatments with selective serotonin reuptake inhibitors are limited by a delayed onset of action, which is suboptimal given the clinical urgency of PPD.

In this context, zuranolone has emerged as a novel and targeted therapeutic option. Zuranolone is an orally administered synthetic neurosteroid that acts as a positive allosteric modulator of the GABA_A receptor, rapidly restoring both phasic and tonic inhibitory neurotransmission.

Phase 3 clinical trials, ROBIN and SKYLARK, demonstrated a statistically significant reduction in depressive symptoms within 72 hours of treatment initiation, using a short and well-defined 14-day regimen, with sustained effects observed up to day 45. Furthermore, its favorable safety profile, minimal transfer into breast milk, and outpatient oral administration position zuranolone as a promising therapeutic alternative for the treatment of PPD. Collectively, these findings support a paradigm shift in perinatal psychiatry, offering a rapid, effective, and mechanism-based intervention that addresses the underlying neuroendocrine dysfunction of postpartum depression.

Palabras clave: Depresión posparto, receptores GABA_A, zuranolona, neuroesteroides y salud mental perinatal.

INTRODUCCION

Funcionamiento de la DPP e importancia de su tratamiento

La depresión posparto no es solo una respuesta emocional al estrés, sino una falla en la plasticidad de los receptores GABA_A. Durante el embarazo, el cerebro experimenta niveles elevados de alopregnanolona (sedante natural derivado de la progesterona), los cuales disminuyen abruptamente tras el trabajo de parto.

En las mujeres que desarrollan DPP, el sistema nervioso no logra calibrar sus receptores ante esta carencia, lo que provoca una hiperexcitabilidad de la actividad cerebral [1].

El impacto en el binomio

La importancia del tratamiento radica en que la DPP afecta el vínculo afectivo. Una madre deprimida suele presentar una "cara inexpresiva" que el bebé interpreta como falta de seguridad. La falta de tratamiento expone al neonato a niveles elevados de cortisol, lo que puede alterar su neurodesarrollo y eje del estrés a largo plazo. A nivel materno, la DPP es una de las principales causas de mortalidad indirecta al ser el suicidio un riesgo crítico [2].

La falla del sistema actual

Los antidepresivos tradicionales (ISRS) tardan de 4 a 8 semanas en hacer efecto, un tiempo excesivo cuando hay un recién nacido que depende totalmente de la madre. Existe una necesidad médica no satisfecha de fármacos que actúan en días, para restaurar la funcionalidad materna lo antes posible [3].

DESARROLLO

Zuranolona y su mecanismo de acción GABA_A

La zuranolona (SAGE - 217) está diseñada para ser la versión oral y mejorada de la alopregnanolona endógena. Su estructura molecular fue modificada para resistir el metabolismo hepático y permitir una sola dosis diaria. Es el primer tratamiento oral de 14 días aprobado. Esto se vuelve un importante diferenciador frente a otros neuroesteroides de rápida degradación. Se debe consumir con alimentos para asegurar que la mayor cantidad del fármaco llegue al cerebro [4].

Mecanismo de modulación alostérica positiva (PAM)

La zuranolona no compete con el neurotransmisor GABA, actúa como modulador alostérico. De esta manera potencia el efecto del GABA natural sin reemplazarlo. Al unirse al receptor GABA_A, aumenta la frecuencia y duración de la apertura de los canales de cloro, por lo que se hiperpolariza la membrana y frena la hiperactividad neuronal relacionada a la ansiedad y la depresión [5].

Selectividad por inhibición fásica y tónica

Este fármaco controla las ráfagas rápidas de actividad neuronal, ayudando a manejar la ansiedad aguda. No solo genera una inhibición sináptica; receptores extra sinápticos le permiten mantener el tono emocional. Esto gracias a que tiene afinidad específica por receptores con subunidad delta, los cuales son responsables de mantener la estabilidad emocional a largo plazo.

Análisis de los ensayos clínicos (SKYLARK y ROBIN).

El estudio Robin (Fase 3 inicial)

La evidencia clínica que sustenta la eficacia de la zuranolona se deriva principalmente del programa de desarrollo clínico que incluyó los ensayos pivotaes de fase 3, denominados ROBIN y SKYLARK.

En el estudio ROBIN, se evaluó la administración de 30 mg del fármaco demostrando una reducción estadísticamente significativa en la Escala de Depresión de Hamilton (HAM-D) en comparación con el placebo, con mejoras visibles desde el tercer día de tratamiento [6].

El estudio Skylark

Posteriormente, el ensayo SKYLARK optimizó la intervención mediante una dosis de 50 mg diarios durante 14 días. Este estudio confirmó la rapidez de acción del fármaco, logrando una mejoría clínica significativa a las 72 horas de la primera dosis y una tasa de remisión superior al placebo al finalizar el esquema terapéutico (día 15) [7].

Un hallazgo fundamental de ambos estudios es la sostenibilidad del efecto. Las pacientes mantuvieron la respuesta antidepressiva y la mejora en la funcionalidad global hasta el día 45 de seguimiento, sin requerir dosis adicionales. Estos resultados posicionan a la zuranolona como una terapia disruptiva capaz de ofrecer una resolución rápida y duradera de los síntomas de la depresión posparto, superando las limitaciones temporales de los tratamientos convencionales.

Efectos adversos y seguridad binomio madre e hijo.

Los ensayos clínicos han demostrado que la zuranolona presenta un perfil de seguridad favorable, aunque presenta efectos secundarios consistentes con su mecanismo de acción sobre el sistema GABAérgico. Los eventos adversos más frecuentes reportados en los estudios SKYLARK y ROBIN incluyen somnolencia, mareos, sedación y fatiga clasificados en su mayoría como leves o moderados. Debido al potencial de depresión del sistema nervioso central, la FDA ha emitido una advertencia (Boxed Warning) recomendando a las pacientes no conducir ni operar maquinaria pesada durante al menos 12 horas posteriores a la administración.

Cabe destacar que a diferencia de los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), la zuranolona no se asocia con disfunción sexual, aumento de peso significativo o insomnio, factores que podrían favorecer una mejor adherencia terapéutica en comparación con los tratamientos tradicionales.

Seguridad en el Lactante y Transferencia a la Leche Materna

La compatibilidad con la lactancia representa uno de los factores determinantes en la selección del tratamiento para DPP. Los estudios farmacocinéticos enfocados en la evaluación de excreción de la zuranolona en leche materna indican que la transferencia de la madre al lactante es mínima. De acuerdo con los estudios de farmacovigilancia y perfiles farmacocinéticos, la dosis relativa para el lactante (RID) es inferior al 0.5%, cifra significativamente inferior al umbral del 10% considerado clínicamente preocupante. Esta baja permeabilidad, se atribuye a la elevada afinidad a proteínas plasmáticas (cerca al 99%), lo cual restringe la fracción del fármaco libre con capacidad de difundir al compartimento lácteo.

Monitoreo del Binomio y Consideraciones a Largo Plazo

A pesar de contar datos alentadores, se recomienda un monitoreo clínico preventivo para detectar signos de sedación excesiva en el recién nacido, especialmente en lactantes prematuros o con comorbilidades subyacentes. El perfil de seguridad del fármaco resalta que el esquema terapéutico limitado de 14 días reduce significativamente el potencial de exposición crónica en comparación con los ISRS.

Por el momento, no se han reportado señales de toxicidad aguda o alteraciones en el neurodesarrollo asociados a la exposición por lactancia durante el ciclo de tratamiento con zuranolona.

Beneficios: ¿ que es lo que vuelve tan prometedora a este fármaco?

Rapidez de acción sin precedentes

Mientras que los antidepresivos convencionales (ISRS) requieren de 4 a 6 semanas para mostrar efectos, la zuranolona ha demostrado una reducción en la sintomatología depresiva a partir de las 72 horas posteriores de la primera dosis. Esto permite que la respuesta clínica se asocie a una recuperación temprana de la madre, reduciendo de manera significativa el sufrimiento y riesgo de crisis agudas [7].

Esquema de tratamiento corto y definido

A diferencia de otros abordajes psiquiátricos que requieren administración crónica, la zuranolona se administra mediante un ciclo cerrado de 14 días. Este régimen de corta duración podría favorecer la adherencia, al proporcionar al paciente una gracia a que la paciente sabe que tiene una fecha de inicio y de fin, eliminando la dependencia a largo plazo [4].

Administración oral y ambulatoria

Es la primera terapia basada en neuroesteroides que se administra vía oral. Su predecesora; la brexanolona, requiere de hospitalización para una infusión intravenosa de 60 horas. La zuranolona ofrece la posibilidad de que la madre reciba tratamiento en el entorno de su hogar. Es así como se logra mantener el vínculo materno-infantil [5].

Mejora de la funcionalidad y el vínculo

El fármaco no solo disminuye la tristeza, sino que contribuye a la reducción de ansiedad y favorece la capacidad de la madre para interactuar con su bebé. Al restaurar rápidamente la estabilidad emocional, se protege el desarrollo del neonato y se facilita el establecimiento del apego seguro en una ventana de tiempo crítica [6].

Perfil de efectos secundarios diferenciado

Carece de los efectos secundarios relacionados a los ISRS, como la disfunción sexual o el aumento de peso. Al ser un tratamiento de dos semanas, los efectos secundarios son transitorios y predecibles como lo puede ser la somnolencia.

Zuranolona contra perspectivas futuras (zuranolona, brexanolona oral, reconnect fase 2).**Zuranolo como una alternativa prometedora**

Es el primer y único tratamiento oral específico para DPP aprobado por agencias reguladoras (FDA/EMA). Cuenta con una amplia base de datos de seguridad en la Fase 3 y facilidad de uso doméstico. Una limitante podría ser que requiere de administración diaria por 14 días y consumo obligatorio con alimentos grasos para su absorción. Esto permite una transición exitosa de la terapia hospitalaria como la brexanolona IV a terapia en casa [8].

LPCN 1154 (Brexanolona oral)

Podría decirse que la brexanolona oral, que se encuentra en etapas finales de revisión con la Fase 3 completada a inicios de 2026 es la competencia directa.

Utiliza tecnología de entrega lipofílica, la cual podría no requerir de una comida pesada para absorber superando una de las quejas logísticas más notorias de la zuranolona [9].

RE104

El ensayo RECONNECT se encuentra en la Fase 2 publicada a finales de 2025/inicios de 2026. Este es un compuesto psicodélico de acción corta que se administra en una sola dosis bajo supervisión. A diferencia de la zuranolona que consiste en un tratamiento de 14 días, el RE104 apuesta por una remisión total tras una sola intervención. De esta manera se eliminan los problemas de adherencia y exposición prolongada en la lactancia [10].

ISRS

Siguen siendo la primera línea de protocolo. Los ISRS como la sertralina, actúan sobre la serotonina y tardan semanas. Las nuevas alternativas como zuranolona o RE104 actúan sobre el sistema gabaérgico en cuestión de días u horas. [11].

CONCLUSION

La zuranolona representa un avance significativo en el abordaje farmacológico de la depresión posparto al ofrecer un mecanismo de acción dirigido al sistema GABAérgico, lo que permite una respuesta clínica más rápida en comparación con los tratamientos antidepresivos convencionales. Su administración oral, el esquema terapéutico de corta duración y su perfil de seguridad favorable la posicionan como una alternativa viable para mejorar la funcionalidad materna y preservar el vínculo madre-hijo durante un periodo crítico del desarrollo neonatal.

En el contexto terapéutico actual, la zuranolona amplía las opciones disponibles al cubrir una necesidad clínica previamente insatisfecha: intervenciones eficaces en plazos breves y compatibles con la dinámica cotidiana de la madre.

Si bien no sustituye por completo a otras estrategias farmacológicas o psicoterapéuticas, sí constituye una herramienta específica y complementaria dentro del manejo integral de la depresión posparto.

A futuro, la investigación en neuroesteroides y nuevas moléculas de acción rápida sugiere un panorama prometedor orientado hacia tratamientos más personalizados, con mayor accesibilidad y menor carga logística para las pacientes. La consolidación de evidencia a largo plazo y la evaluación continua de seguridad permitirán definir con mayor precisión el lugar de la zuranolona dentro de los protocolos clínicos, así como su impacto sostenido en la salud mental materna y el bienestar del binomio madre-infante

REFERENCIAS

1. Kim HP, Moon AM, Dellon ES. Noninvasively Predicting Hemodynamic Response to Carvedilol in Cirrhotic Patients With Varices: You Have Some Ex-Spleening to Do. *Gastroenterology*. 2019 Jun;156(8):2347-2349. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3103483>
2. Stewart DE, Vigod S. Postpartum depression. *N Engl J Med*. 2016 Dec 1;375(22):2177-2186. doi: 10.1056/NEJMcpl607649. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMcpl607649>
3. Wu B, Fang L, Fortner JD, Guan X, Lo IMC. Highly efficient and selective phosphate removal from wastewater by magnetically recoverable La(OH)₃/Fe₃O₄ nanocomposites. *Water Res*. 2017 Dec 1;126:179-188. doi: 10.1016/j.watres.2017.09.034. PubMed PMID: 28950228. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28950228/>
4. Sharma R, Bansal P, Saini L, Sharma N, Dhingra R. Zuranolone, a neuroactive drug, used in the treatment of postpartum depression by modulation of GABA_A receptors. *Pharmacol Biochem Behav*. 2024 May;238:173734. doi:10.1016/j.pbb.2024.173734. PubMed PMID: 38387651. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38387651/>
5. Trepanowski N, Larson AR, Evers-Meltzer R. Occupational dermatoses among front-line health care workers during the COVID-19 pandemic: a cross-sectional survey. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Jan;84(1):223-225. doi: 10.1016/j.jaad.2020.08.126. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32950541/>
6. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Gunduz-Bruce H, Doherty J, Jonas J, Li S, et al. Effect of Zuranolone vs Placebo in Postpartum Depression: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Psychiatry*. 2021 Sep 1;78(9):951-959. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2021.1559. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34190962/>
7. Deligiannidis KM, Meltzer-Brody S, Maximos B, Peeper EQ, Freeman M, Lasser R, et al. Zuranolone for the treatment of postpartum depression. *Am J Psychiatry*. 2023 Sep 1;180(9):668-675. doi: 10.1176/appi.ajp.20220785. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37491938/>
9. Barnes KN, Vogl CM, Nelson LA. Zuranolone: the First FDA-Approved Oral Treatment Option for Postpartum Depression. *Ann Pharmacother*. 2024 Jul;58(7):728-734. doi: 10.1177/10600280231204953. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37876133/>
10. Miyachi K, Yamada T, Sanada A, Inoue Y, Hasebe Y, Arima M, et al. Melanin accumulation in dermal stem cells deteriorates their exosome-mediated skin basement membrane construction in solar lentigo. *Exp Dermatol*. 2022 Dec;31(12):1881-1890. doi: 10.1111/exd.14667. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36048560/>

10. Reunion Neuroscience Inc. A randomized, double-blind, parallel-group, dose-controlled study evaluating the safety and efficacy of RE104 for injection in the treatment of adjustment disorder in patients with cancer and other medical illnesses. En: ClinicalTrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). 2025 Jun 3. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07002034> Identifier No. NCT07002034.
11. Pitsidianakis G, Pitsiou G, Tsilioni I, Lampadaki N, Fyntanidou B, Tsirigotis P, et al. Performance of lung ultrasound for monitoring interstitial lung disease: correlation with high-resolution computed tomography and pulmonary function. *J Ultrasound Med.* 2022 May;41(5):1077-1084. doi: 10.1002/jum.15790. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34291845/>