

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE PSICOLOGÍA MÉDICA, PSIQUIATRÍA Y SALUD
MENTAL

TITULO:

**EL EFECTO DEL USO DE ANTIDEPRESIVOS DE LA CLASE INHIBIDORES
SELECTIVOS DE LA RECAPTURA DE SEROTONINA EN EL EMBARAZO DE
ALTO RIESGO Y SUS EFECTOS EN EL NEONATO**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE “ESPECIALIZACIÓN EN
PSIQUIATRÍA”

NOMBRE DEL ALUMNO:

ALEJANDRO SALVADOR ESCALANTE VARELA

TUTOR TEÓRICO	TUTOR METODOLÓGICO
DR. LINO PALACIOS CRUZ	DR. GERHARD HEINZE MARTIN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

1. Introducción

1.1. Curso de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y el postparto

1.1.1. Depresión unipolar durante el embarazo

1.1.2. Riesgos en la madre por trastornos no tratados

1.1.3. Diagnóstico y tratamiento de los trastornos afectivos durante el embarazo

1.1.4. Prevalencia de los trastornos afectivos durante el embarazo

1.1.5. Tratamiento de los trastornos afectivos durante el embarazo

1.2. Intervenciones farmacológicas

1.2.1. Riesgos de aborto

1.2.2. Riesgo de malformaciones orgánicas o teratogénesis

1.2.3. Riesgo de toxicidad neonatal o síndromes de abstinencia

1.2.4. Riesgo de secuelas neuroconductuales a largo plazo

1.3. Objetivo y justificación

2. Método

2.1. Sujetos

2.1.1. Origen de la muestra

2.1.2. Criterios de inclusión

2.1.3. Criterios de exclusión

2.1.4. Evaluación de los sujetos

2.2. Unidades de medición

2.2.1. MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI)

2.2.2. Escala de Hamilton para la depresión

2.2.3. Escala de Hamilton para la ansiedad

2.2.4. Autoinventario de Beck

2.3. Evaluación del neonato

2.3.1. Test de APGAR

2.3.2. Método de Capurro para evaluar la edad gestacional

2.3.3. Valores percentilares de la antropometría del recién nacido de 40 semanas

2.4. Análisis estadístico de los resultados

3. Resultados.

3.1. Descripción de la muestra

3.2. Características clínicas de las pacientes

3.3. Efectos del tratamiento antidepresivo en el neonato

4. Discusión

5. Bibliografía

1. Introducción

1.1 Curso de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y el post-parto

Aunque el periodo del post-parto ha sido identificado como una época de incremento en la vulnerabilidad para el desarrollo de trastornos psiquiátricos, el embarazo ha sido considerado frecuentemente como un periodo de bienestar emocional para la mujer. (Zajicek 1981). Sin embargo, los estudios actualmente sugieren que la recurrencia de un trastorno psiquiátrico preexistente o la emergencia de un nuevo trastorno son frecuentemente observados en el periodo del embarazo (Cohen y cols. 1994, 1996; Evans y cols. 2001; Frank y cols. 1987; Northcott y Stein 1994; O'Hara 1986). Los trastornos afectivos y ansiosos son altamente prevalentes entre las mujeres en edad reproductiva (Eaton y cols. 1994; Kessler y cols. 1993), así como el tratamiento psicofarmacológico para estos trastornos. Debido a la limitada cantidad de información acerca del uso de fármacos psicotrópicos durante el embarazo, a muchas mujeres se les aconseja discontinuar el tratamiento farmacológico previo al intento de concebir. Aunque algunos reportes sugieren que la mujer permanece estable durante el embarazo, varios estudios han demostrado altos índices de recurrencia de trastornos psiquiátricos en mujeres que eligen discontinuar el tratamiento durante el embarazo. La creciente evidencia sugiere que la presencia activa de un trastorno psiquiátrico activo durante el periodo del embarazo y del post-parto puede afectar negativamente el desarrollo del infante y puede causar morbilidad significativa para la madre. Investigar acerca del curso y el tratamiento de los trastornos psiquiátricos maternos durante estos periodos es por lo tanto una prioridad. El tratamiento farmacológico para estos trastornos psiquiátricos puede involucrar un proceso de balance de los riesgos y los beneficios de las intervenciones propuestas y los riesgos documentados y

teóricos asociados con los trastornos psiquiátricos no tratados. En el embarazo, este proceso puede dificultarse debido a elementos relacionados a la exposición neonatal a agentes psicotrópicos. Por lo tanto, el umbral para el tratamiento psicofarmacológico de los trastornos psiquiátricos tiende a ser alto durante el embarazo, más que en otras condiciones. Típicamente el tratamiento es reservado para situaciones en las cuales el trastorno interviene significativamente en el bienestar materno y fetal.

A pesar del creciente número de revisiones sobre el tema, el manejo de una condición psiquiátrica antenatal es todavía guiado por la experiencia clínica, con datos poco definitivos y estudios no controlados. El algoritmo de tratamiento más apropiado depende de la severidad del trastorno y en última instancia de la decisión de la paciente. Los clínicos deben trabajar de manera conjunta con la paciente para acceder a la decisión más segura, tomando en cuenta una constelación de factores que incluyan su historia psiquiátrica, los síntomas actuales y la actitud hacia el uso de medicamentos psiquiátricos durante el embarazo. Información adecuada en relación al curso de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y el post-parto puede también ayudar para la toma de decisiones.

1.1.1 Depresión unipolar durante el embarazo

Las mujeres tienen dos veces más probabilidad, que los hombres, de experimentar un trastorno afectivo y el pico de incidencia de estos trastornos ocurre durante la edad reproductiva, entre los 25 y 44 años (Kessler y cols. 1993). Los primeros reportes describieron al embarazo como un periodo de bienestar afectivo que confería “protección” en contra del desarrollo de trastornos psiquiátricos (Kennedy y cols. 1976, 1987; Kumar y Robson 1984; Zajicek 1981). Sin embargo, estudios más recientes han indicado que las mujeres mantienen un alto riesgo para el desarrollo de depresión

durante el periodo del embarazo. Al menos un estudio prospectivo ha descrito rangos equivalentes de depresión mayor y menor (aproximadamente 10%) en mujeres grávidas y no grávidas (O'Hara y cols. 1990). Algunos otros estudios también han notado la presencia de altos índices de síntomas depresivos clínicamente significativos durante el embarazo (Gotlib y cols. 1989; O'Hara 1986, 1995). Datos derivados de un estudio de cohorte, en donde se involucraron a 14,000 mujeres, sugieren que los síntomas depresivos antenatales pueden ser más comunes que la depresión post-parto (Evans y cols. 2001). Una historia personal de trastornos afectivos incrementa significativamente el riesgo de depresión antenatal (Gotlib y cols. 1989; O'Hara 1986, 1995). Sin embargo para alrededor de un tercio de las mujeres que presentan un episodio de depresión durante el embarazo, éste representa el primer episodio depresivo mayor durante su vida (O'Hara 1995). Algunos otros factores para el desarrollo de depresión antenatal incluyen disfunción marital, inadecuado soporte psicosocial, eventos adversos recientes, bajo nivel socioeconómico y embarazo no deseado. Las mujeres que presentan cuadros recurrentes de depresión, que han estado en tratamiento antidepresivo previo a la concepción, parecen encontrarse en un riesgo especialmente alto de recaída durante el embarazo (Cohen y cols. 2004a). Aunque actualmente existe información acumulada que apoya el uso relativamente seguro de ciertos medicamentos antidepresivos durante el embarazo, la mujer comúnmente, escoge o es aconsejada, a discontinuar el tratamiento antidepresivo durante el embarazo. La extensa literatura disponible en poblaciones no grávidas indica que la interrupción del tratamiento farmacológico de mantenimiento se encuentra asociada a altos índices de recaída (Baldessarini y Tondo 1998; Kupfer y cols. 1992; Viguera y cols. 1998). Datos preliminares sugieren que el embarazo no confiere un

efecto protector en contra de recaídas cuando se interrumpe la medicación. Un estudio prospectivo reciente que incluyó a 32 mujeres con depresión mayor recurrente que habían discontinuado la medicación antidepresiva cerca del tiempo de la concepción, aproximadamente 75% de ellas, presentaron recurrencia de los síntomas depresivos durante el embarazo, típicamente durante el primer trimestre (Cohen y cols. 2004a). Aunque formas más severas de padecimientos afectivos pueden ser fácilmente detectadas, la depresión que emerge durante el embarazo pasa frecuentemente desapercibida. Varios de los signos y síntomas neurovegetativos característicos de la depresión mayor (por ejemplo, alteraciones en el sueño y en el apetito, disminución de la libido, disminución en los niveles de energía) son también observados en mujeres que no presentan depresión durante el embarazo. Además, ciertas condiciones médicas comúnmente vistas durante el embarazo, como lo es la anemia, la diabetes gestacional y la disfunción tiroidea, pueden estar asociadas con la presencia de síntomas depresivos por lo que pueden complicar el diagnóstico de depresión durante el embarazo. Los hallazgos clínicos que pueden apoyar el diagnóstico de depresión mayor incluyen anhedonia, sentimientos de culpa y desesperanza, y pensamientos suicidas. La ideación suicida es frecuentemente reportada; sin embargo, el riesgo de autolesiones o de conducta suicida parece ser relativamente bajo dentro de la población de mujeres que desarrollan cuadros depresivos durante el embarazo (Appleby 1991; O'Hara y cols. 1984).

Alrededor del 10-15% de mujeres experimentan síntomas depresivos durante los tres primeros meses posteriores al parto (Kumar y Robson 1984; O'Hara y cols. 1984). Las mujeres que cuentan con historial de cuadros depresivos son particularmente

vulnerables al desarrollo del trastorno durante el periodo del post-parto. Aunque estudios realizados en la población general sugieren un incremento al doble del riesgo entre mujeres con una historia de depresión unipolar, un estudio prospectivo reciente, que involucró a 47 mujeres con trastorno depresivo mayor recurrente, sugiere que el riesgo del desarrollo de un trastorno en el post-parto en mujeres con esta historia puede ser tan alto como el 50% (Nonacs y cols. 2004).

1.1.2 Riesgos en la madre por trastornos no tratados

Aunque dentro de los clínicos existe una preocupación en relación a los riesgos asociados con la exposición fetal a medicamentos psiquiátricos, el impacto potencial de un trastorno psiquiátrico no tratado sobre el bienestar de los infantes ha sido frecuentemente desestimado. La depresión puede estar asociada con una morbilidad significativa en la madre. Lo que incrementa el riesgo de autolesiones o conductas suicidas en la madre pero que también pueden contribuir a un cuidado personal inadecuado y pobres cuidados prenatales. Las mujeres que cursan con cuadros depresivos durante el embarazo frecuentemente presentan disminución en el apetito lo que consecuentemente puede producir una disminución de la ganancia de peso esperada, factores que pueden estar asociados con resultados negativos del embarazo (Zuckerman y cols. 1989). Además las mujeres embarazadas que cursan con depresión son más susceptibles a utilizar tabaco así como alcohol y otras drogas ilícitas, conductas que incrementan el riesgo hacia el feto.

La depresión materna per se puede afectar de manera adversa al desarrollo del feto. Aunque ha sido difícil evaluar el impacto de la depresión antenatal sobre el desarrollo fetal y el bienestar neonatal en humanos, diversos estudios han encontrado

una asociación entre la depresión materna y factores que predicen un pobre resultado neonatal, que incluyen parto pre-termino, bajo peso al nacer, disminución del perímetro cefálico y bajos puntajes de Apgar, derivados de una condición física del neonato (Ayan y cols. 2002; Orr y Miller 1995; Orr y cols. 2002; Steer y cols. 1992; Zuckerman y cols. 1990).

Los mecanismos fisiológicos por los cuales los síntomas de depresión pueden afectar el resultado neonatal no son claros. Sin embargo, el incremento de los niveles séricos de cortisol y catecolaminas, los cuales se observan típicamente en pacientes que cursan con depresión, pueden afectar la función placentaria a partir de un flujo sanguíneo uterino alterado e inducir irritabilidad uterina (Glover 1997; Teixeira y cols. 1999). La desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, el cual es asociado con depresión puede también tener un efecto directo sobre el desarrollo fetal. Estudios en animales sugieren que el estrés durante el embarazo es también asociado con muerte neuronal y desarrollo anormal de las estructuras neuronales en el cerebro del feto, así como también una disfunción sostenida en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, en la descendencia (Alves y cols. 1997; Glover 1997). La depresión materna así como otro tipo de trastornos psiquiátricos pueden tener también un impacto significativo sobre la unidad familiar. La depresión es típicamente asociada con dificultades interpersonales, y interrupciones en las interacciones madre-hijo. Investigaciones recientes indican que los niños de madres depresivas es más probable que tengan problemas de conducta y exhiban alteraciones en el desarrollo cognitivo y emocional (Murray 1992; Viguera y cols. 1997; Weinberg y Tronick 1998). Además, la depresión durante el embarazo incrementa significativamente el riesgo para el desarrollo de depresión post-parto (Gotlib 1989; O'Hara 1984). Por lo tanto, la depresión antenatal puede tener

efectos negativos significativos que se extienden más allá del embarazo.

1.1.3 Diagnóstico y tratamiento de los trastornos afectivos durante el embarazo.

Los trastornos afectivos son comunes en mujeres y típicamente emergen durante la edad reproductiva (Kessler y cols. 1993). Con la disponibilidad de tratamientos farmacológicos efectivos y bien tolerados para los trastornos psiquiátricos, un creciente número de mujeres son tratadas con medicamentos psicotrópicos durante sus años reproductivos. Mientras que el embarazo ha sido tradicionalmente considerado un periodo de bienestar emocional, datos recientes indican que alrededor del 10% de las mujeres experimentan síntomas depresivos clínicamente significativos durante el embarazo (depresión antenatal) (Evans y cols. 2001; Gotlib y cols. 1989; O'Hara 1986, 1995). Además, las mujeres con un historial de trastornos afectivos parecen estar en un riesgo alto para la recurrencia del trastorno durante el embarazo, particularmente posterior a la interrupción de la medicación previa al embarazo (Altshuler y cols. 2001; Cohen y cols. 2004, 2004b).

Con frecuencia, las mujeres con un historial de trastornos psiquiátricos buscan consulta en relación a los riesgos potenciales asociados con el uso de medicamentos psicotrópicos durante el embarazo, tanto previo a la concepción o temprano en el curso del embarazo. En otros casos, las mujeres presentan la aparición o recurrencia de síntomas durante el embarazo. En cualquiera de estos dos escenarios, el clínico enfrenta ciertos retos al realizar recomendaciones acerca del tratamiento de trastornos psiquiátricos durante el embarazo. Todos los medicamentos se difunden fácilmente a través de la placenta, y ningún fármaco psicotrópico ha sido aún aprobado por la U.S. Food and Drug

Administration (FDA) para su uso durante el embarazo. Aunque los datos acumulados a través de los últimos 30 años sugieren que algunos medicamentos pueden ser utilizados de manera segura durante el embarazo (Altshuler y cols. 1996; Cohen y Altshuler 1997; Wisner y cols. 1999), el conocimiento en relación a los riesgos de exposición prenatal a medicamentos psicotrópicos se encuentra todavía incompleta. Por lo tanto es común que los pacientes eviten un tratamiento farmacológico durante el embarazo. Con el incremento de la evidencia acerca de los altos índices de recaída seguida a la interrupción de agentes psicotrópicos, incluyendo a los antidepresivos (Einarson y cols. 2001b; Kupfer y cols. 1992; Viguera y cols. 1998), estabilizadores del ánimo (Suples y cols. 1991), antipsicóticos (Dencker y cols. 1986; Gitlin y cols. 2001; Viguera y cols. 1997), y benzodiazepinas (Roy-Byrne y cols. 1989), y dados los altos índices de trastornos psiquiátricos durante el embarazo y el periodo de post-parto (Evans y cols. 2001; O'Hara 1986; O'Hara y cols. 1991), la importancia de acudir a consulta psiquiátrica en este escenario es intuitiva.

El reto clínico para los médicos que atienden a mujeres con trastornos psiquiátricos durante el embarazo es el de minimizar el riesgo para el feto mientras se limita la morbilidad derivada de un trastorno psiquiátrico no tratado en la madre. En contraste con muchas otras condiciones clínicas en las cuales el tratamiento se mantiene a través del embarazo, el tratamiento para trastornos psiquiátricos que ocurren durante el embarazo, es reservado típicamente para situaciones en las cuales el trastorno interfiere significativamente con el bienestar materno. Por lo tanto, el umbral para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos tiende a ser alto en comparación con el umbral para muchas otras condiciones médicas no psiquiátricas. Debido a que ninguna decisión se

encuentra absolutamente libre de riesgo, es imperativo que las decisiones clínicas en relación al uso de fármacos psicotrópicos se realice de manera conjunta con los pacientes y sus familiares. Los médicos deben contar con información actualizada y precisa de la seguridad reproductiva del tratamiento farmacológico y deben ayudar a las pacientes sobre la selección de la estrategia terapéutica más apropiada. Aún cuando se brinda información comparable, las pacientes pueden tomar diferentes decisiones acerca del uso de terapia farmacológica durante el embarazo.

1.1.4 Prevalencia de los trastornos afectivos durante el embarazo

Aunque algunos reportes describen al embarazo como un periodo de bienestar afectivo durante el cual se confiere “protección” contra el desarrollo de trastornos psiquiátricos, al menos un estudio prospectivo describe rangos equivalentes de depresión mayor y menor (aproximadamente 10%) entre mujeres grávidas y no grávidas (O’Hara y cols. 1990). Otros varios estudios también han señalado altos índices (más del 20%) de síntomas depresivos clínicamente significativos durante el embarazo (Evans y cols. 2001; Marcus y cols. 2003). Una historia personal de trastornos afectivos incrementa significativamente este riesgo (Gotlib y cols. 1989; O’Hara 1995), y el riesgo para ser particularmente alto entre mujeres con depresión recurrente que interrumpen el tratamiento de mantenimiento próximo a la concepción. Un estudio prospectivo reciente indica que el 75% de las mujeres que interrumpen la medicación experimentan una recurrencia del trastorno durante el embarazo (Cohen y cols. 2004a), en la mayoría de los casos la recaída ocurre durante el primer trimestre.

El estrés y la ansiedad durante el embarazo han sido asociados con una amplia variedad de pobres resultados

neonatales, en donde se incluyen puntajes bajos de Apgar, parto prematuro, bajo peso al nacer y desprendimiento placentario (Cohen y cols. 1989; Istvan 1986). Adicionalmente la depresión antenatal ha sido vinculada con problemas conductuales en la infancia (O'Connor y cols. 2003). Además, un estudio longitudinal y prospectivo que incluyó a 8,323 mujeres sugiere que la ansiedad antenatal puede predecir el desarrollo de depresión y ansiedad en el periodo de post-parto (Heron y cols. 2004). Este hallazgo es preocupante debido a que alteraciones afectivas en el periodo del post-parto pueden impactar de manera negativa en el desarrollo infantil.

1.1.5 Tratamiento de los trastornos afectivos durante el embarazo

Con el advenimiento de nuevos y mejor tolerados medicamentos antidepresivos, así como el incremento en el conocimiento público de la disponibilidad de tratamientos farmacológicos para la depresión, un creciente número de mujeres reciben tratamiento antidepresivo durante los años reproductivos. Para la mujeres con depresión mayor recurrente que se encuentran recibiendo tratamiento antidepresivo y que planean concebir, el clínico y el paciente deben de decidir acerca de mantener o interrumpir el tratamiento antidepresivo durante el embarazo. Idealmente, las decisiones relacionadas con el uso de medicamentos psicotrópicos durante el embarazo deben realizarse previo a la concepción. Previo al embarazo, el clínico debe proveer información al paciente en relación al riesgo de recaída en el escenario de la interrupción del medicamento. El clínico debe tomar también en cuenta el riesgo de recurrencia y cronicidad de los síntomas depresivos y su morbilidad en pacientes que experimentan recurrencia de los

síntomas depresivos posterior a la interrupción del medicamento (Keller y cols. 1983; Müller y cols. 1999; Post 1992).

En pacientes con depresiones menos severas, puede ser apropiado considerar la interrupción de la terapia farmacológica durante el embarazo. Intervenciones no farmacológicas incluyen a la psicoterapia interpersonal y la terapia cognitivo-conductual, las cuales pueden utilizarse previo a la concepción para facilitar la disminución gradual y posterior interrupción de la medicación antidepresiva en mujeres que planean embarazarse. Estas modalidades de tratamiento pueden contribuir a reducir el riesgo de síntomas depresivos recurrentes durante el embarazo, aunque esto no ha sido estudiado sistemáticamente. Un monitoreo estrecho durante el embarazo es esencial, aún si todos los medicamentos han sido descontinuados y no existe una aparente necesidad de manejo farmacológico. Las mujeres con un historial de trastornos afectivos que interrumpen el tratamiento antidepresivo se colocan en un alto riesgo de recaída, y una detección temprana así como el tratamiento de la recurrencia del trastorno durante el embarazo puede atenuar la morbilidad asociada con un trastorno afectivo antenatal.

Varias de las mujeres que descontinúan el tratamiento antidepresivo durante el embarazo experimentan recurrencia de los síntomas depresivos. Por lo tanto, para aquellas mujeres con trastornos depresivos más recurrentes o refractarios, la paciente y el clínico en conjunto pueden decidir que la opción más segura y que incrementa la probabilidad de mantener eutimia es la de continuar el tratamiento farmacológico a lo largo del embarazo.

Las mujeres pueden también experimentar la aparición de síntomas depresivos por primera vez durante el embarazo. Para las mujeres que presentan síntomas depresivos leves, las estrategias de tratamiento no farmacológico deben ser exploradas

primero. Tanto la terapia interpersonal como la terapia cognitivo conductual pueden ser benéficas para lograr reducir la severidad de los síntomas depresivos y pueden tanto limitar o evitar el uso de medicamentos. En general, el tratamiento farmacológico es utilizado cuando las estrategias no farmacológicas han fallado.

1.2. Intervenciones farmacológicas

Se han publicado varias revisiones que describen los datos disponibles (desde reportes de caso anecdóticos hasta estudios prospectivos) acerca de los riesgos asociados a la exposición fetal a los antidepresivos. A pesar de los datos acumulados durante los últimos treinta años que sugieren que algunos antidepresivos pueden ser utilizados de manera segura durante el embarazo (Altshuler y cols. 2001; Cohen y Rosenbaum 1997; Cohen y cols. 1998; Cott y Wisner 2003), la información acerca del espectro de los riesgos de la exposición prenatal a medicamentos psicotrópicos es todavía incompleta. Cuando se considera el uso de un medicamento psiquiátrico durante el embarazo, el clínico debe atender cuatro tipos de riesgo primarios con respecto al desarrollo fetal: 1) riesgo de aborto, 2) riesgo de malformaciones orgánicas o teratogénesis, 3) riesgo de toxicidad neonatal o síndromes de abstinencia durante el periodo neonatal agudo y, 4) riesgo de secuelas neuroconductuales a largo plazo (Cohen y Altshuler 1997).

Para proveer un guía a los médicos que buscan información acerca de la seguridad reproductiva de varios medicamentos de prescripción, la FDA (Food and Drug Administration) en los Estados Unidos, ha establecido un sistema que clasifica a los medicamentos en cinco categorías de riesgo (A, B, C, D y X) basado en datos derivados de estudios realizados en humanos y animales. Los medicamentos categoría A son designados como seguros para su uso durante el embarazo, en

tanto que los medicamentos categoría X están contraindicados y son conocidos por tener riesgos para el feto lo que sobrepasa cualquier beneficio para la paciente.

La mayoría de los fármacos psicotrópicos son clasificados como categoría C, agentes para los cuales existen insuficientes estudios en humanos y por lo cual “el riesgo no puede ser descartado”. Ningún fármaco psicotrópico se encuentra clasificado como seguro para su uso durante el embarazo (categoría A).

Desafortunadamente, este sistema de clasificación es frecuentemente ambiguo y puede ser algunas veces desorientador. Por ejemplo, ciertos antidepresivos tricíclicos han sido clasificados como categoría D indicando “evidencia positiva de riesgo”, aunque los datos disponibles no apoyan esta categorización y, de hecho sugiere que estos fármacos son seguros para su utilización durante el embarazo (Altshuler y cols. 1996; Pastuszak y cols. 1993). Por lo tanto los clínicos deben utilizar otras fuentes de información cuando recomiendan el uso de agentes psicotrópicos durante el embarazo.

Por razones éticas obvias, no es posible conducir estudios aleatorizados, placebo-controlados en relación a la seguridad de los medicamentos en poblaciones de mujeres embarazadas. Por lo tanto, la mayoría de los datos acerca de la seguridad reproductiva se derivan de estudios retrospectivos y de reportes de caso, aunque estudios más recientes han utilizado diseños prospectivos (Chambers y cols. 1996; Einarson y cols. 2001a; Kulin y cols. 1998; Nulman y cols. 1997; Pastuszak y cols. 1993).

1.2.1 Riesgos de aborto

Recientemente la atención se ha concentrado en si ciertos antidepresivos pueden incrementar el riesgo de pérdida en etapas tempranas del embarazo. Mientras la mayoría de los reportes no indican que el uso de antidepresivos durante el embarazo

incremento el riesgo de aborto varios reportes han sugerido un pequeño incremento en los índices de aborto espontáneo entre las mujeres tratadas con inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptura serotonina-epinefrina durante el primer trimestre del embarazo (Einarson y cols. 2001a; Kulin y cols. 1998; Pastuszak y cols. 1993). En estos reportes, las diferencias observadas no alcanzan significancia estadística; los índices de aborto en mujeres expuestas a antidepresivos se encontraron dentro del rango de lo que sería normalmente esperado en mujeres que no fueron expuestas. Una explicación alternativa para el hallazgo del ligero incremento en el riesgo de aborto en las mujeres expuestas a antidepresivos durante el embarazo es la depresión per se como un factor que pudiera contribuir al incremento en el riesgo de aborto espontáneo (Sugiera-Ogasawara y cols. 2002). Algunos autores también sugieren que el número de abortos espontáneos pueda encontrarse sobreestimado debido a que algunas mujeres que reciben medicamentos al momento de la concepción, cuando son interrogadas durante entrevistas subsecuentes, pueden elegir reportar un aborto, cuando de hecho han decidido finalizar con el embarazo (Einarson y cols. 2001a). Estudios subsecuentes son necesarios para poder definir de una mejor manera el riesgo de pérdida durante el embarazo.

1.2.2 Riesgo de malformaciones orgánicas o teratogénesis

La incidencia basal de malformaciones congénitas mayores en los recién nacidos nacidos en los Estados Unidos, se estima se encuentra entre el 3-4% (Fabro 1987). Durante las etapas tempranas del embarazo, toma lugar la formación de los sistemas orgánicos mayores y se completa dentro de las primeras doce

semanas posteriores a la concepción. Un agente teratógeno es definido como aquel que interfiere con este proceso y produce algún tipo de malformación orgánica o disfunción.

La exposición a un agente tóxico previo a las dos semanas de gestación no se encuentra asociado con malformaciones congénitas y es más probable que resulte en un huevo no viable (Langman 1985). Para cada uno de los órganos o sistemas orgánicos, existe un periodo crítico durante el cual toma lugar el desarrollo y puede ser susceptible de los efectos derivados de un teratógeno (Moore y Persaud 2003). Por ejemplo, la formación del corazón y los grandes vasos se lleva a cabo dentro de las semanas 4-9 posteriores a la concepción. La formación del labio y paladar se completa típicamente alrededor de la semana 10. El cierre del tubo neural del cual se deriva la formación del cerebro y médula espinal ocurre dentro de las primeras cuatro semanas de gestación.

A la fecha, los estudios no han demostrado un incremento estadístico en el riesgo de desarrollo de malformaciones congénitas asociado con la exposición prenatal a antidepresivos.

Dos meta-análisis que combinan estudios de exposición a antidepresivos tricíclicos e inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina no demuestran un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas (Addis y Koren 2000; Altshuler y cols. 1996). Los datos que soportan la seguridad reproductiva de fluoxetina (Chambers y cols. 1996; Cohen y cols. 2000; Goldstein 1995; Goldstein y cols. 1991, 1997; Loebstein y Koren 1997; McElhatton y cols. 1996; Nulman y Koren 1996) y citalopram (Ericson y cols. 1999) son particularmente robustos.

Cuatro estudios prospectivos han evaluado los índices de malformaciones congénitas en aproximadamente mil cien infantes expuestos a fluoxetina (Chambers y cols. 1996; Goldstein 1995;

Nulman y Koren 1996; Pastuszack y cols. 1993). El registro post-marketing establecido por el fabricante de fluoxetina y varios otros estudios retrospectivos (McElhatton y cols. 1996; Simon y cols. 1992) complementan estos hallazgos. Estos datos, recopilados de más de 2,500 casos, indican que no existe un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas mayores en infantes expuestos a fluoxetina. Los datos en relación al uso de citalopram se originan de un estudio prospectivo que incluyó 969 infantes expuestos durante el primer trimestre del embarazo a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (incluyendo 375 expuestos a citalopram) y otros antidepresivos (Ericson y cols. 1999).

La información acerca de la seguridad reproductiva de otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina que incluye , paroxetina, fluvoxamina y el inhibidor selectivo de la recaptura de noradrenalina venlafaxina, se acumula gradualmente (Ericson y cols. 1999; Inman y cols. 1993; Kulin y cols. 1998; McElhatton y cols. 1996; Simon y cols. 2002). En un estudio retrospectivo que incluyó a 63 infantes con exposición durante el primer trimestre del embarazo a paroxetina, no se observó un incremento en el riesgo teratogénico (Inman y cols. 1993). En otro reporte que incluyó a 150 mujeres embarazadas, el uso de venlafaxina durante el embarazo no mostró un incremento en los índices de malformaciones congénitas mayores por encima de los índices basales esperados. Mientras estos reportes iniciales son tranquilizadores, se requieren muestras más grandes para establecer la seguridad reproductiva de estos nuevos antidepresivos. Se ha estimado que se requiere al menos de 500-600 exposiciones a un medicamento para demostrar un incremento en el riesgo de una malformación congénita particular sobre lo que es observado en la población general (Shepard 1999).

Varios estudios, más que evaluar los resultados en los infantes expuestos a un solo antidepresivo, observan los resultados en muestras grandes de infantes expuestos a cualquier antidepresivo perteneciente a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. En estas muestras de recolección no se ha observado un incremento en el riesgo para el desarrollo de malformaciones congénitas en infantes expuestos a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Ericson y cols. 1999; Hendrick y cols. 2003; Kulin y cols. 1998; McElhatton y cols. 1996; Simon y cols. 2002). Ante la limitante en cuanto a términos del tamaño de la muestra, los datos que apoyan la seguridad de los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (como una clase) y venlafaxina son cada vez más tranquilizadores.

Aunque los primeros reportes de caso sugieren una posible asociación entre la exposición durante el primer trimestre a antidepresivos tricíclicos y malformaciones de labio y de paladar, tres estudios prospectivos y más de diez estudios retrospectivos han examinado el riesgo de disgénesis orgánica en alrededor de 400 casos de exposición a antidepresivos tricíclicos durante el primer trimestre (Altshuler y cols. 1996; Cohen y Rosenbum 1997; Loebstein y Koren 1997; McElhatton y cols. 1996; Misri y Sivertz 1991). Cuando se evalúa partiendo de una base individual y recolectada, estos estudios no indican una asociación significativa entre la exposición fetal a antidepresivos tricíclicos y el riesgo de desarrollo de alguna anomalía congénita mayor. Entre el grupo de los antidepresivos tricíclicos, desipramina y nortriptilina son preferidos partiendo del hecho de que éstos poseen menor actividad anticolinérgica y son los menos probables de exacerbar la hipotensión ortostática que ocurre durante el embarazo. Mientras que existe información que apoya el uso de ciertos antidepresivos incluyendo fluoxetina, citalopram y los

antidepresivos tricíclicos, durante el embarazo, existe mucho menos información acerca de la seguridad reproductiva de otros antidepresivos. Un estudio prospectivo reciente realizado en mujeres que recibieron nefazodona ($n=89$) o trazodona ($n=58$) durante el primer trimestre del embarazo sugiere que no existe un incremento en el riesgo para el desarrollo de malformaciones congénitas (Einarson y cols. 2003). A la fecha datos prospectivos acerca del uso de mirtazapina y duloxetina son insuficientes. Existe escasa información acerca de la seguridad reproductiva de los inhibidores de la mono-amino-oxidasa. Un estudio realizado en humanos describe un incremento en el desarrollo de malformaciones congénitas posterior a la exposición prenatal a tranilcipromina y fenelzina, a pesar de que el tamaño fue extremadamente pequeño (Heinonen y cols. 1977). Además, durante el periodo del parto, los inhibidores de la mono-amino-oxidasa puede producir crisis hipotensivas cuando se utilizan en combinación con algunos agentes tocolíticos como la terbutalina. Debido a esta carencia de información, y a las restricciones asociadas a su uso, los inhibidores de la mono-amino-oxidasa son típicamente evitados durante el embarazo.

Los datos existentes acerca del uso de bupropion (Wellbutrin) son incompletos y difíciles de interpretar. La información recolectada por el fabricante (GlaxoSmithKline) incluye a 426 mujeres embarazadas expuestas a bupropion durante el primer trimestre del embarazo. En esta muestra, existieron 12 productos que presentaron malformaciones congénitas. Esto representa un riesgo del 2.8% de desarrollo de malformaciones congénitas, lo cual es consistente con el riesgo observado en mujeres en las que no se conoce exposición a algún agente teratogénico. Mientras esta información acerca del riesgo de malformaciones es tranquilizadora, el más reciente reporte revela

que 8 de los 12 casos de malformaciones observadas fueron malformaciones cardíacas y de grandes vasos. Además entre los 16 reportes de caso retrospectivos de malformaciones en infantes expuestos a bupropion, 7 involucraron defectos cardíacos. Mientras estos reportes pueden significar una señal de riesgo potencial, el relativamente pequeño tamaño de la muestra y el alto porcentaje de casos perdidos durante el seguimiento ($n=302$) hace difícil el realizar conclusiones acerca del impacto del uso de bupropion en el desarrollo del sistema cardiovascular.

Mientras no existe un estudio que haya observado un incremento en el riesgo de malformaciones congénitas *mayores* asociado a la exposición prenatal a antidepresivos, Chambers y colaboradores (1996) señalan un incremento en el riesgo de múltiples malformaciones “menores” en infantes expuestos prenatalmente a fluoxetina. En este estudio las *anomalías menores* fueron definidas como defectos estructurales de importancia no cosmética o funcional. Además este reporte sugiere que la exposición tardía a fluoxetina fue asociada a parto prematuro y pobre adaptación neonatal. La interpretación de estos hallazgos en este estudio está limitada por diversas dificultades metodológicas (Cohen y Rosenbaum 1997). Por ejemplo, las mujeres expuestas a fluoxetina y los grupos control difieren significativamente en términos de variables importantes como la edad, presencia de algún trastorno psiquiátrico y exposición a otros medicamentos. Además sólo la mitad de los infantes expuestos a fluoxetina fueron evaluados, lo que incrementa la pregunta de la tendencia de la selección. Mientras que se necesitan datos para incrementar la confianza clínica, los datos recolectados hasta ahora sugieren que es poco probable que el uso de fluoxetina sea un teratógeno humano.

1.2.3 Riesgo de toxicidad neonatal o síndromes de abstinencia

La toxicidad neonatal o los síndromes perineales se refieren a un espectro de síntomas físicos y conductuales observados en el periodo neonatal agudo que son atribuidos a la exposición a un fármaco en o cerca del periodo del parto.

Durante las últimas dos décadas, una amplia gama de síndromes neonatales asociados con exposición in útero a antidepresivos han sido descritos; sin embargo, dada la prevalencia del uso de antidepresivos durante el uso del embarazo y la anecdótica naturaleza de estos reportes, la incidencia de estos eventos adversos es, particularmente baja. Los reportes anecdóticos que atribuyen estos síndromes a la exposición a fármacos deben ser interpretados cautelosamente y muestras amplias deben ser estudiadas en orden de establecer un vínculo causal entre la exposición a un determinado fármaco y el desarrollo de un síndrome perinatal franco.

Diversos reportes de caso han descrito síndromes perinatales en infantes expuestos a antidepresivos tricíclicos in útero. Se han observado síndromes de abstinencia asociados al uso de antidepresivos tricíclicos con síntomas característicos como irritabilidad, nerviosismo y menos comúnmente convulsiones (Bromiker 1994; Cowe y cols. 1982; Eggermont 1973; Schimmell y cols. 1991; Webster 1973). La presencia de convulsiones derivadas de la abstinencia ha sido reportada solamente con el uso de clorimipramina (Bromiker 1994; Cowe y cols. 1982). Además, ha sido reportada la presencia de toxicidad neonatal atribuida a los efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos que incluye síntomas como obstrucción intestinal funcional y retención urinaria que en todos los casos, estos síntomas son de carácter transitorio (Faltermann y Richardson 1980; Shearer y cols. 1972).

El grado con el cual la exposición prenatal a fluoxetina u otros inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina se encuentra asociado al desarrollo de toxicidad neonatal es todavía poco claro y ha sido sujeto de diversos debates. Las primeras controversias surgieron del reporte realizado por Chambers y colaboradores en 1996 el cual sugiere que el uso de fluoxetina durante el tercer trimestre del embarazo se encuentra asociado con un incremento en el riesgo de complicaciones neonatales y un alto índice de admisión a unidades de cuidados especiales. A partir de este reporte otros varios estudios han descrito un incremento en los índices de admisión a las unidades de cuidados especiales entre los infantes expuestos a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Casper y cols. 2003; Cohen y cols. 2000). Más recientemente, diversos estudios prospectivos han sugerido que la exposición durante el periodo del parto a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina puede encontrarse asociado con otro tipo de complicaciones perinatales, que incluye deficiente adaptación neonatal, complicaciones respiratorias, y problemas para la alimentación (Casper y cols. 2003; Laine y cols. 2003; Oberlander y cols. 2004; Simon y cols. 2002; Zeskind y Stephens 2004).

Además, varios reportes han documentado una disminución en la edad gestacional y bajo peso al nacer en infantes expuestos a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Chambers y cols. 1996; Ericson y cols. 1999; Simon y cols. 2002); sin embargo, Chambers y colaboradores encontraron que sólo la exposición durante el tercer trimestre a fluoxetina estuvo asociada con una disminución en la edad gestacional. En general parece que mientras este efecto es estadísticamente significativo es relativamente pequeño. Por ejemplo, en el estudio realizado por Simon y colaboradores (2002), la media para edad gestacional fue

38.5 semanas en los infantes expuestos a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina comparado con las 39.4 semanas en el grupo de no expuestos. Otros estudios no reportan diferencias en la edad gestacional o en el peso al nacimiento en infantes expuestos a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina versus los no expuestos (Cohen y cols. 2000; Kulin y cols. 1998; Laine y cols. 2003; Pastuszak 1993; Suri y cols. 2004; Zeskind y Stephens 2004). Uno de los estudios más grandes, que utilizó una base de datos, comparando los resultados neonatales posteriores a la exposición in útero a antidepresivos tricíclicos ($n=209$) o inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina ($n=195$) (Simon y cols. 2002). Hubo una asociación entre la exposición a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina durante el tercer trimestre y menores puntajes de Apgar; en contraste, los resultados de los recién nacidos expuestos a antidepresivos tricíclicos no difieren de los controles no expuestos. Algunos otros estudios también han observado disminución en los puntajes de Apgar en recién nacidos expuestos a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (Casper y cols. 2003; Kallen 2004 y Laine y cols. 2003); sin embargo, no todos los estudios han mostrado diferencias en los puntajes de Apgar entre los infantes expuestos y los no expuestos (Suri y cols. 2004; Zeskind y Stephens 2004).

De alguna manera es tranquilizante notar que en los estudios que han demostrado disminución en los puntajes de Apgar, la diferencia entre los infantes expuestos y los no expuestos en relación a estos puntajes fue pequeña (menor a un punto), y el promedio de los puntajes de Apgar en los recién nacidos expuestos permaneció alto (arriba de siete). Clínicamente, un puntaje de 7 ó más a los cinco minutos sugiere que la condición del neonato es de buena a excelente. Mientras que la impresión acumulada derivada de algunos de estos estudios es que existe un

bajo riesgo para el desarrollo de síndromes neonatales ante la exposición a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Una de las dificultades para la interpretación de estos datos es que la mayoría de los estudios no consideran el impacto derivado de las condiciones maternas en el resultado perinatal.

Así como existen reportes que sugieren que la depresión materna puede encontrarse asociada tanto con parto pretérmino y deficientes resultados neonatales (Orr y Millar 1995; Orr y cols. 2002; Steer y cols. 1992; Zuckerman y cols. 1990), es posible que la depresión por sí misma (más que los fármacos utilizados para el tratamiento de la depresión por sí solos) es responsable para el acortamiento del periodo gestacional. La mayoría de los estudios describen observaciones en la conducta y síntomas de los niños realizados tanto por el clínico o por la madre. Esto representa un riesgo obvio de una tendencia significativa al sobrerreportar los eventos adversos en el niño que ha sido expuesto a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. El reporte de los síntomas de distrés perinatal no es claro en relación a si este se debe a un efecto directo a la exposición a antidepresivos o a la discontinuación de éstos. En un estudio prospectivo y controlado se evaluaron los resultados neonatales de 20 mujeres que recibieron 20-40 mg de citalopram o fluoxetina y 20 madres controles que no recibieron ningún agente psicotrópico (Laine y cols. 2003). Los recién nacidos fueron evaluados de manera ciega durante los primeros cuatro días de vida y a las edades de dos semanas y dos meses. En los infantes expuestos, los síntomas relacionados con sobreactividad serotoninérgica fueron observados de manera más frecuente en comparación con los infantes controles. Los síntomas más frecuentemente observados en los recién nacidos fueron temblor, inquietud e incremento en el tono muscular. Estos síntomas se resolvieron alrededor de los

siguientes 1-4 días, y no se observaron diferencias entre los infantes expuestos y los no expuestos durante las evaluaciones realizadas a las dos semanas y dos meses. Debido a que los síntomas se resolvieron rápidamente y en relación a la disminución en las concentraciones de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, los autores postularon que el origen de los síntomas fue secundario a una sobre estimulación serotoninérgica en el sistema nervioso central más que un síndrome de abstinencia a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. Otros varios estudios han también reportado síntomas transitorios que sugieren una sobre actividad serotoninérgica, siendo el temblor el síntoma más comúnmente reportado (Casper y cols. 2003; Zeskind y Stephens 2004).

Mientras tanto otros estudios atribuyen la presencia de estos síntomas a una abstinencia a antidepresivos. Reportes de caso en relación a abstinencia neonatal en neonatos expuestos a paroxetina describen síntomas transitorios como irritabilidad, llanto excesivo, incremento en el tono muscular, dificultad para la alimentación, dificultades en el sueño y alteraciones respiratorias (Costei y cols. 2002; Dahl y cols. 1997; Nordeng y cols. 2001; Stiskal 2001). Un estudio prospectivo que incluyó una muestra de 55 neonatos expuestos a paroxetina durante la proximidad al parto (rango de dosis= 10-60mg; mediana= 20mg), 22% ($n=12$) presentaron complicaciones (Costei y cols. 2002). Los síntomas más comúnmente encontrados fueron alteraciones respiratorias ($n=9$), hipoglicemia ($n=2$) e ictericia ($n=1$), todos los cuales se resolvieron alrededor de la primera y segunda semana sin llevar a cabo una intervención específica. La medida en la cual otros inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (con vida media larga) representan un riesgo similar para el riesgo de toxicidad neonatal no ha sido explorado. Por lo tanto, es crucial

investigar en relación a otros factores que modulan la vulnerabilidad para el desarrollo de toxicidad neonatal (prematurez y bajo peso al nacer).

Mientras se mantiene controversia en este campo, es posible que los hallazgos derivados de estos estudios representen un problema potencial. Es importante considerar que los eventos adversos reportados aparentemente son relativamente cortos y en muy raras ocasiones requieren algún tipo de intervención médica. Sin embargo, ha sido bien documentado que el disminuir la dosis de mantenimiento en mujeres con recurrencia en el trastorno depresivo incrementa el riesgo de reaparición de los síntomas, el cual puede ocurrir en uno de los periodos de más alto riesgo para la mujer denominado, periodo post-parto. Dado el impacto negativo de la depresión materna en el desarrollo infantil, el mantener una estabilidad afectiva en la madre debe considerarse como la más alta prioridad. Con base en diversos reportes anecdóticos de toxicidad en infantes nacidos de madres que fueron tratadas con antidepresivos durante el embarazo, algunos autores han recomendado la interrupción del tratamiento antidepresivo varios días o semanas previas al parto con el objetivo de minimizar el riesgo de toxicidad neonatal.

1.2.4 Riesgo de secuelas neuroconductuales a largo plazo

Debido a que la migración neuronal y la diferenciación ocurren a lo largo del embarazo y en los primeros años de la vida, el sistema nervioso central permanece particularmente vulnerable a agentes tóxicos durante el embarazo. Sin embargo, los insultos que ocurren posteriores al cierre del tubo neural producen cambios en la conducta y el funcionamiento, en contraste a las anomalías estructurales gruesas. La teratogénesis conductual se refiere al potencial de un fármaco psicotrópico administrado de manera

prenatal para producir secuelas neuroconductuales a largo plazo. Por ejemplo, estudios animales han demostrado cambios en la función neurotransmisora y en la conducta posterior a la exposición prenatal a una variedad de agentes psicotrópicos (Ali y cols. 1986; Ansorge y cols. 2004; Bonari y cols. 2004; Vernadakis y Parker 1980; Vorhees y cols. 1979). La extensión en la cual estos hallazgos se extrapolen a humanos se encuentra aún por ser demostrado.

Con respecto a las secuelas neuroconductuales a largo plazo en infantes expuestos tanto a fluoxetina o a antidepresivos tricíclicos, los datos son limitados pero alentadores. En un estudio realizado por Nulman y colaboradores (1997) se siguió a una cohorte de infantes hasta la edad preescolar los cuales habían sido expuestos in útero (con una prevalencia durante el primer trimestre) tanto a antidepresivos tricíclicos ($n=80$) o fluoxetina ($n=55$), y comparados con una cohorte de sujetos controles no expuestos ($n=84$). Los resultados no indicaron diferencias significativas en coeficiente intelectual, temperamento, conducta, reactividad, ánimo, distraibilidad o baja actividad entre los infantes expuestos y los no expuestos. En un reporte más reciente el mismo grupo siguió una cohorte de niños expuestos a fluoxetina ($n=40$) o antidepresivos tricíclicos ($n=47$) durante todo el curso del embarazo y demostraron resultados similares (Nulman y cols. 2002). Los autores concluyen que estos hallazgos soportan la hipótesis de que el uso de fluoxetina y de antidepresivos tricíclicos no provoca teratogénesis conductual. Sin embargo, estos datos son preliminares, y se necesita investigar más acerca de los efectos de la exposición prenatal a antidepresivos y de las secuelas neuroconductuales a largo plazo derivadas de esta exposición.

1.3 Objetivo y justificación

En relación a los datos mencionados anteriormente se puede concluir que intervenir durante el periodo prenatal puede provocar en primer lugar una disminución importante de los síntomas en la mujer embarazada que tendrá como consecuencia evitar el desarrollo de episodios depresivos durante el periodo del postparto y disminuir los efectos deletéreos que el trastorno depresivo se pudiera provocar al producto.

El objetivo de este estudio de tipo observacional, longitudinal y prospectivo es el de evaluar el efecto de una intervención farmacológica en mujeres con un embarazo de alto riesgo que cursan con un cuadro afectivo tipo depresivo de moderada a severa intensidad, evaluando los efectos de los antidepresivos de la clase inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en el curso del embarazo y sus consecuencias sobre el neonato.

El estudio intenta (1) identificar mujeres que cursan con embarazo de alto riesgo y que cumplen con criterios diagnósticos para trastorno depresivo mayor, de moderado a grave. (2) Observar los cambios de los síntomas depresivos a través de una intervención farmacológica utilizando antidepresivos de la clase inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina. (3) Observar los efectos del uso de inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina durante el embarazo sobre el resultado neonatal.

En México no se cuenta con estudios que evalúen el uso de los antidepresivos durante el embarazo, así como aquellos que describan las consecuencias de su uso.

Se discute la importancia de la identificación de trastornos afectivos durante el embarazo y sobre la seguridad de utilizar estos agentes en un embarazo de alto riesgo.

2. Método

2.1 Sujetos

2.1.1 Origen de la muestra.

El estudio se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Perinatología “Isidro Espinosa de los Reyes” (INPer) un institución gineco-obstetrica de tercer nivel de atención de la Ciudad de México. La fase de recolección de muestra del proyecto y la obtención de resultados se llevó a cabo en un periodo de 10 meses comprendido entre los meses de noviembre de 2004 y agosto de 2005.

Se contó con una muestra de 20 pacientes que cursaban con un embarazo de alto riesgo y que cumplieron criterios para un trastorno depresivo mayor de moderado a grave, las pacientes fueron captadas a través de los servicios de hospitalización y consulta externa del Instituto Nacional de Perinatología, en una metodología de muestreo por cuota.

2.1.2 Criterios de inclusión.

Se incluyeron pacientes alfabetizadas que recibieron atención en el Instituto Nacional de Perinatología entre los 18 y 35 años de edad con el diagnóstico de embarazo de alto riesgo y el de trastorno depresivo mayor de moderado a grave con base en la aplicación de la mini entrevista internacional neuropsiquiátrica versión en español 5.0.0 DSM-IV (Ferrando, L. 1998).

2.1.3 Criterios de exclusión.

Se excluyeron a aquellas pacientes que mostraron un riesgo significativo de suicidio, que presentaron depresión bipolar o más

de dos diagnósticos en el eje 1 (DSM-IV), trastornos psicóticos y trastornos relacionados con el uso de sustancias en la actualidad.

2.1.4 Evaluación de los sujetos.

Se realizó una evaluación inicial consistente en la aplicación de la mini entrevista internacional neuropsiquiátrica versión en español 5.0.0 DSM-IV (Ferrando L. 1998) en donde se evaluó de acuerdo a los resultados obtenidos mediante la aplicación de la entrevista, a aquellas pacientes candidatas a incluirse en el estudio las cuales presentaban criterios para un trastorno depresivo mayor de moderado a grave, posteriormente se les solicitó su participación en el protocolo de investigación proporcionándose un consentimiento informado en donde se explicó el objetivo, el procedimiento, riesgos y beneficios del estudio. Aquellas pacientes que aceptaron de manera voluntaria su participación en el estudio firmaron el consentimiento informado otorgándose una copia y destinando otra copia al expediente clínico. Una vez aceptada su participación en el estudio se aplicó a las pacientes de manera basal las escalas de Hamilton depresión, Hamilton ansiedad y Autoinventario de Depresión de Beck obteniéndose puntajes basales. Se inició tratamiento farmacológico utilizando dos fármacos pertenecientes a antidepresivos de la clase inhibidores de la recaptura de serotonina (fluoxetina,) siendo el criterio para la prescripción de alguno de los dos fármacos el juicio clínico del entrevistador. Se realizó una segunda evaluación a las cuatro semanas del inicio del tratamiento farmacológico aplicándose nuevamente las escalas de depresión de Hamilton depresión, Hamilton ansiedad y el Autoinventario de depresión de Beck para determinar la severidad de los síntomas depresivos. Se realizó una tercera evaluación al momento del nacimiento o dentro de un periodo que abarcó los primeros quince días del postparto

aplicándose nuevamente las escalas de depresión de Hamilton depresión, Hamilton ansiedad y el Autoinventario de depresión de Beck y obteniendo a través del expediente clínico los datos correspondientes a presencia de malformaciones congénitas, edad gestacional al nacimiento, calificación de Capurro, perímetro cefálico, peso, talla, y Apgar del producto.

2.2. Unidades de medición

2.2.1 MINI Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional (MINI International Neuropsychiatric Interview, MINI)

Descripción

La MINI es una entrevista diagnóstica estructurada, de duración breve. Explora, para detección y/u orientación diagnóstica, los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. La MINI está dividida en módulos, identificados por letras, cada uno correspondiente a una categoría diagnóstica. Al comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de trastornos psicóticos) se presentan en un recuadro gris, una o varias preguntas «filtro» correspondientes a los principales criterios diagnósticos del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas, permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos.

Versión en español de la MINI: L. Ferrando, J. Bobes, J. Gibert, M. Soto, O. Soto.

Corrección e interpretación

Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen o no los criterios diagnósticos.

2.2.2 Escala de Hamilton para la depresión

Descripción

La escala consta de 21 ítems que evalúan el perfil sintomatológico y la gravedad del cuadro depresivo. El marco de referencia temporal es en el momento de la entrevista excepto para algunos ítems, como los de sueño en que se exploran los 2 días previos. Para cada ítem la escala proporciona criterios operativos de puntuación. A esta escala se le critica el hecho de que está contaminada de forma importante por síntomas de ansiedad (ítems 9-11) y por síntomas somáticos, lo que dificulta su administración en enfermos físicos.

Es la escala más utilizada en la actualidad, aunque numerosos autores proponen como alternativa la escala de Montgomery-Asberg.

Corrección e interpretación

Proporciona una puntuación global de gravedad del cuadro y una puntuación en 3 factores o índices: melancolía, ansiedad y sueño.

La puntuación global se obtiene sumando las puntuaciones de cada ítem. Existen distintos puntos de corte o normas de interpretación. Los de Bech (1996) son los siguientes:

- 0-7: no depresión.
- 8-12: depresión menor.
- 13-17: menos que depresión mayor.
- 18-29: depresión mayor.
- 30-52 más que depresión mayor.

El criterio de inclusión más utilizado en los ensayos clínicos es una puntuación de 18.

Las puntuaciones en cada uno de los índices se obtienen sumando las puntuaciones de los ítems que los constituyen: melancolía (ítems 1, 2, 7, 8, 10 y 13); ansiedad (ítems 9-11) y sueño (ítems 4-6). No existen puntos de corte definidos para las puntuaciones en estos índices.

2.2.3 Inventario de depresión de Beck

Descripción

El Inventario consta de 21 ítems que evalúan fundamentalmente los síntomas clínicos de melancolía y los pensamientos intrusivos presentes en la depresión. Es, dentro de las escalas de depresión, la que mayor porcentaje de ítems cognitivos presenta, lo que está en consonancia con la teoría cognitiva de la depresión de Beck.

Otro elemento distintivo en cuanto a síntomas es la ausencia de síntomas motores y de ansiedad. Autoaplicada, aunque inicialmente había sido diseñada para administrar mediante entrevista. El Inventario ha sido adaptado y validado al castellano por Conde y Usereos.

Corrección e interpretación

En la versión de 21 ítems el valor de cada uno de las respuestas a cada uno de los ítems es distinto y se refiere a continuación (el valor de cada una de las opciones de respuesta sigue el orden en que aparecen en el cuestionario). Ítem 1: 2 (esta tristeza me produce...); 0 (no me encuentro triste); 1 (me siento algo triste y deprimido); 3 (ya no puedo soportar esta pena); 2 (tengo siempre como una pena encima...).

- Ítem 2: 1-2-0-2-3.
- Ítem 3: 3-1-2-0-2.
- Ítem 4: 2-1-1-0-3.

- Ítem 5: 1-2-2-3-0.
- Ítem 6: 1-3-0-2-3.
- Ítem 7: 1-1-2-2-0.
- Ítem 8: 0-2-3-2-1.
- Ítem 9: 1-2-2-3-2-0.
- Ítem 10: 0-3-2-1.
- Ítem 11: 0-1-2-3.
- Ítem 12: 3-1-0-2.
- Ítem 13: 1-0-3-2.
- Ítem 14: 1-3-0-2.
- Ítem 15: 0-1-3-2-1
- Ítem 16: 0-1-2-2-2-3-3-3.
- Ítem 17: 1-2-0-3.
- Ítem 18: 3-1-2-0.
- Ítem 19: 0-1-2-3.
- Ítem 20: 2-1-0-3.
- Ítem 21: 1-3-2-0.

La versión de 21 ítems no tiene puntos de corte establecidos. Las puntuaciones medias correspondientes a las distintas gravedades de la depresión son:

- Depresión ausente o mínima: puntuación media en el BDI de 10,9 puntos.
- Depresión leve: puntuación media de 18,7.
- Depresión moderada: puntuación media de 25,4.
- Depresión grave: puntuación media de 30 puntos.

2.2.4 Escala de Hamilton para la ansiedad

Descripción

El instrumento es una escala de estado cuyo objetivo es valorar la intensidad de la ansiedad. Consta de un total de 14 ítems que

evalúan los aspectos psíquicos, físicos y conductuales de la ansiedad. Además un ítem evalúa específicamente el ánimo deprimido. Los ítems son manifestaciones inespecíficas de ansiedad, sin haber demostrado su utilidad para la evaluación de un trastorno de ansiedad en concreto.

En el caso del trastorno de ansiedad generalizada, diversos autores prefieren utilizar como criterio de respuesta el cambio en las puntuaciones en los 2 primeros ítems (humor ansioso y tensión) que la puntuación total, ya que los 12 ítems restantes no representan adecuadamente al trastorno de ansiedad generalizada. El marco de referencia temporal son los últimos días (al menos los 3 últimos) en todos los ítems, excepto el último, en el que se valora la conducta del sujeto durante la entrevista.

Es una escala heteroaplicada. Ballenger y Lewis han creado unas sencillas instrucciones para asignar las puntuaciones más adecuadas en cada paciente, con el objeto de aumentar la fiabilidad interevaluadores. A continuación se describen brevemente (son válidas para los 13 primeros ítems):

1. Identifique de entre todos los síntomas posibles para cada ítem el más problemático en los últimos días, y que sea debido ciertamente a ansiedad.
2. Determine para ese síntoma estos 3 aspectos: su gravedad, su frecuencia de presentación y la incapacidad o disfunción que produce.
 - a) Gravedad: 1, leve, de poca importancia; 2, gravedad moderada y alteraciones; 3, alteraciones graves derivadas de los síntomas, muy molesto; 4, el peor síntoma que haya padecido nunca.
 - b) Tiempo/frecuencia: 1, ocurre con poca frecuencia durante cortos períodos de tiempo; 2, ocurre parte del día o menos de la mitad de los días (menos de una

tercera parte del tiempo de vigilia); 3, ocurre gran parte del día, durante la mayoría de los días (más de una tercera parte del tiempo de vigilia); 4, ocurre casi todo el tiempo.

C) Incapacidad/disfunción: 1, conciencia de los síntomas, pero sin interferir en las actividades normales; 2, los síntomas interfieren en alguna actividad o empeoran debido a las alteraciones; 3, los síntomas causan incapacidad para llevar a cabo (o interfieren gravemente) las actividades sociales, familiares o laborales; 4, los síntomas causan incapacidad para realizar (o llevan a evitar) actividades en 2 o más de las áreas anteriores.

3. Haga la media entre las puntuaciones de gravedad y de tiempo/frecuencia y redondee la media en función de la puntuación de incapacidad.

Corrección e interpretación

Proporciona una medida global de ansiedad, que se obtiene sumando la puntuación obtenida en cada uno de los ítems.

Los puntos de corte recomendados son:

- 0-5: no ansiedad.
- 6-14: ansiedad leve.
- 15: ansiedad moderada/grave.

2.3. Evaluación del neonato

2.3.1. Test de APGAR

Definición

La doctora Virginia Apgar (1909-1974) introdujo la puntuación de Apgar en 1952. Esta prueba es un instrumento de exploración selectiva que permite a los médicos determinar qué tipo de asistencia inmediata es necesaria para ayudar a que el recién nacido se estabilice.

La puntuación de Apgar se utiliza hoy en día mundialmente para valorar rápidamente la salud de un recién nacido pasado un minuto y luego se repite a los cinco minutos del nacimiento. La puntuación de Apgar en el minuto 1 mide la tolerancia del recién nacido al proceso de nacimiento. La puntuación de Apgar en el minuto 5 valora la adaptación del recién nacido al medio ambiente.

Procedimiento

Después de uno y cinco minutos de nacer su bebé, el médico o su asistente valorará cinco áreas vitales de la salud del recién nacido. En la prueba de puntuación de Apgar se utilizan medidas de 0,1, ó 2 para cada categoría, siendo la mejor puntuación total posible igual a 10.

Ritmo cardíaco:

1. Latido cardíaco ausente = 0.
2. Latido cardíaco lento (menos de 100 latidos por minuto) = 1.
3. Latido cardíaco adecuado (más de 100 latidos por minuto) = 2.

Respiración:

1. No respira = 0.
2. Llanto débil, respiración irregular = 1.
3. Llanto fuerte = 2.

Tono muscular:

1. Débil, flácido = 0.
2. Algunas flexiones = 1.
3. Movimiento activo = 2.

Respuesta a estimulación (también llamada irritabilidad refleja):

1. No hay respuesta = 0.
2. Gesto o mueca = 1.
3. Llanto vigoroso espasmódico = 2.

Color:

1. Pálido o azulado = 0.
2. Cuerpo de color normal pero extremidades azuladas = 1.
3. Color normal = 2.

Resultados

Una puntuación de 7 a 10 es normal e indica que el recién nacido está en buenas condiciones. Puede ser necesario succionar moco de las vías respiratorias del bebé. Una puntuación de 10 es muy poco frecuente, ya que casi todos los recién nacidos pierden un punto por presentar manos y pies azulados.

Cualquier puntuación menor de 7 indica que el bebé necesita asistencia para estabilizarlo y el personal a cargo debe tomar las acciones adecuadas, por ejemplo, ayudar al bebé a respirar. La puntuación de Apgar puede repetirse a los 10 minutos y más tarde para valorar la efectividad de la intervención o tratamiento.

2.3.2 Método de Capurro para evaluar la edad gestacional

Criterios de clasificación

Se utilizan cinco datos somáticos:

1. Formación del pezón,
2. Textura de la piel,
3. Forma de la oreja,
4. Tamaño del seno (mama), y
5. Surcos plantares.

Dos signos neurológicos:

1. Signo "de la bufanda"
2. Signo "cabeza en gota".

Se suman los valores de los datos somáticos y los signos neurológicos, agregando una constante (K) de 200 días, para obtener la edad gestacional.

De acuerdo con los hallazgos se clasificarán de la siguiente manera:

- Pretérmino: todo recién nacido que sume menos de 260 días de edad gestacional.
- A término: cuando el recién nacido sume de 261 a 295 días de gestación.
- Posttérmino: si el recién nacido tiene más de 295 días de gestación.

2.3.3 Valores percentilares de la antropometría del recién nacido de 40 semanas.

	Masculino			Femenino		
	10	50	90	10	50	90
Peso al nacer	2.720	3.200	3.700	2.680	3.130	3.600
Talla	49.0	51.0	53.0	49.0	51.0	52.5
Perimetro cefalico	33.6±1.5			33.5±1.8		

2.4 Análisis estadístico de los resultados

Para la descripción de la muestra se calcularon medidas de resumen obteniéndose, promedios para variables continuas y porcentaje para variables categóricas, se compararon las distribuciones y frecuencias según el tipo de antidepresivo utilizado, para lo que se realizó la prueba no paramétrica de U de Mann-Whitney para variables continuas y chi cuadrada de Pearson para variables categóricas; se fijó el nivel de significancia estadística en $p < 0.05$. Se graficaron las medidas de resumen para su comparación visual, tanto para la muestra total como para los dos grupos de tratamiento. Todos los procedimientos se llevaron a cabo utilizando el programa estadístico SPSS (*Statistical Package for the Social Sciences*, Versión 10.0 para Windows).

3. Resultados

3.1 Descripción de la muestra

Las características demográficas de la muestra se encuentran resumidas en la Tabla 1.

Se observó una edad promedio para el total de la población de 25.20 años de edad con un rango que se extendía de los 19 a los 32 años de edad. En promedio las pacientes que recibieron fueron 0.09 años mayores que aquellas que recibieron fluoxetina sin embargo, esta minúscula diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.87$). Todas las pacientes contaron con una educación mínima de secundaria y solo tuvieron una escolaridad de Licenciatura dos pacientes; de igual forma no se observó una diferencia significativa entre la distribución del grado de escolaridad y el tipo de antidepresivo utilizado. La mitad de las pacientes eran casadas encontrándose que en el grupo de más de la mitad estaban casadas mientras que el grupo que recibió fluoxetina la mayoría se encontraban solteras. El 60% de las pacientes fueron primigestas y tan solo 10% de las pacientes contaban con más de 2 gestaciones, nuevamente no se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre la distribución de gestaciones y el fármaco empleado. En promedio se inició tratamiento a las 27 semanas de gestación observándose un rango entre las 12 y 33 semanas de gestación. El 60 % de la muestra inició antes del tercer trimestre de gestación con tan solo una paciente que inició a finales del primer trimestre; en promedio las pacientes que recibieron fluoxetina iniciaron tratamiento una semana después que aquellas que recibieron dicha diferencia no fue estadísticamente significativa. La edad gestacional por Fecha de última menstruación al momento del parto o cesárea fue en promedio de 38.95 semanas de gestación de estas se observó tan solo 2 pacientes (10%) con fecha menor a 38 semanas de gestación. Las pacientes que recibieron fluoxetina tuvieron un periodo de gestación menor en promedio que las

pacientes que recibieron (diferencia de $-0.37SDG$). Esta diferencia no fue significativa. Poco más de la mitad de las pacientes (55%) fue atendidas por parto; no se observó ninguna pérdida del embarazo; No hubo diferencias en el porcentaje de nacimientos por parto según el grupo de tratamiento.

3.2 Características clínicas de las pacientes

Las características clínicas de la muestra se encuentran resumidas en la Tabla 2. El valor promedio al inicio del tratamiento de las escalas clinimétricas fue: 42.20 puntos para la escala de Beck de depresión, 43.10 puntos para la escala de Hamilton de Ansiedad y 36.20 para la escala de Hamilton de depresión. La disminución en la expresión de síntomas tanto depresivos como ansiosos a lo largo del tiempo, se esquematiza en las figuras 1,2 y 3. Comparando los valores clinimétricos a través del tiempo entre las pacientes que recibieron y aquellas que recibieron Fluoxetina no se observaron diferencias estadísticamente significativas, estas observaciones se ilustran en las figuras 4,5 y 6. El 55% de las pacientes registraron una respuesta temprana a tratamiento (disminución del 50% en la puntuación inicial de Hamilton y la puntuación obtenida en la valoración intermedia. Un mayor porcentaje de pacientes que recibieron en comparación con las que recibieron Fluoxetina mostraron una respuesta temprana, sin embargo dicha diferencia no fue estadísticamente significativa (61.5% vs. 42.9% $p=0.42$). Al final del estudio el 95% de las pacientes tuvieron una respuesta favorable al tratamiento antidepresivo; tan solo una paciente (encontrada en el grupo de pacientes recibiendo Fluoxetina) no mostró una disminución clinimétrica de más del 50%.

Tabla 1. Descripción de la muestra

Variable	Total (n=20)	Antidepresivo		Valor p
		Sertralina (n=13)	Fluoxetina (n=7)	

Edad ¹	25.20(0.86)	25.23(1.11)	25.14(1.47)	0.87
Escolaridad ²				0.48
Primaria		0%	0%	
Secundaria	45.0%	46.2%(6)	42.9%(3)	
Preparatoria	45.0%	38.5%(5)	57.1%(4)	
Licenciatura	10.0%	15.4%(2)	0%	
Estado civil ²				0.094
Soltera	40.0%	23.1%(3)	71.4%(5)	
Casada	50.0%	61.5%(8)	28.6%(2)	
Union libre	10.0%	15.4%(2)	0%	
Número de gestas ²				0.51
1	60.0%	53.8%(7)	71.4%(5)	
2	30.0%	30.8%(4)	28.6%(2)	
3	10.0%	15.4%(2)	0%	
SDG al inicio de tratamiento ¹	27 (1.17)	26.54(1.73)	27.85(1.05)	0.97
SDG al momento del parto o cesarea ¹	38.95(0.22)	39.08(0.21)	38.71(0.52)	0.677
Parto ²	55%	53.8%(7)	57.1%(4)	0.88

1. Valor de promedio, entre paréntesis el error estándar

2. Valor en promedio, entre paréntesis el número absoluto de casos

Tabla 2. Escalas de medición

Variables	Total	Antidepresivo		Valor p
		Fluoxetina (n=7)	Sertralina (n=13)	
Beck inicial	42.20 (7.27)	42.85 (8.53)	41.84 (6.84)	0.96
Beck intermedio	20.40(7.32)	21.28 (8.84)	19.92 (6.72)	0.75
Beck final	9.85 (6.44)	11.71 (10.27)	8.84 (4.09)	0.37
Hamilton	43.10 (3.98)	43.28 (4.42)	43.00 (3.91)	0.93

ansiedad inicial				
Hamilton ansiedad intermedio	22.00 (4.0)	23.57 (4.64)	21.15 (3.51)	0.33
Hamilton ansiedad final	10.05 (4.81)	11.85 (5.95)	9.07 (4.00)	0.15
Hamilton depresión inicial	36.20 (3.83)	35.14 (4.18)	36.77 (3.67)	0.24
Hamilton depresión intermedio	18.60 (3.33)	19.00 (3.51)	18.38 (3.35)	0.54
Hamilton depresión final	9.90 (4.35)	11.00 (5.38)	9.30 (3.79)	0.49
Respuesta temprana a tratamiento	55%	42.9%	61.5%	0.42
Respuesta final a tratamiento	95%	85.7%	100%	0.16

3.3 Efectos del tratamiento antidepresivo en el neonato

La distribución de las variables estudiadas se ilustra en la Tabla 3, la representación gráfica de esta distribución de acuerdo al grupo de tratamiento se presenta en las figuras 7,8,9 y 10. En general se observaron valores más altos en el grupo de pacientes que recibieron . En promedio los neonatos de madres que recibieron obtuvieron un peso de 164 gramos mayor que aquellos cuyas madres recibieron Fluoxetina (valor p de la diferencia 0.19). Se observó una diferencia estadísticamente significativa de 1.93 cm. en la talla (p=0.02) entre los neonatos de madres que recibieron y aquellos cuyas madres recibieron Fluoxetina. Así mismo se observó una tendencia a la significancia en el perímetro cefálico siendo 0.7 cm. mayor en los neonatos expuestos *in utero* a (p=0.06). No se observaron diferencias estadísticamente importantes en cuanto a los valores de Apgar y la calificación de Capurro. La correlación

entre la calificación de Capurro y semanas de gestación al momento del parto fue alta (ρ de Spearman= 0.815 y p menor a 0.01); Esta correlación fue mayor en el grupo de neonatos expuestos a Fluoxetina (0.94 vs. 0.62).

No se documento la presencia de malformaciones congénitas en ninguno de los neonatos expuestos tanto a sertralina o fluxetina.

Tabla 3. Análisis de las variables del neonato

Variables	Total	Antidepressivo		Valor p
		Flouxetina (n=7)	Sertralina (n=13)	
Peso al nacer ¹	3028.00(234.93)	2921.42(261.49)	3085.38(207.38)	0.19
Talla al nacer ¹	48.40(2.16)	47.14(1.77)	49.07(2.10)	0.02 ²
Perímetro cefálico ¹	33.60(0.86)	33.14(0.62)	33.84(0.89)	0.06 ³
Apgar al minuto ¹	8.25(0.44)	8.14(0.37)	8.30(0.48)	0.42
Apgar a los cinco minutos ¹	9.00(0.00)	9.00(0.00)	9.00(0.00)	1.00
Capurro ¹	39.14(1.32)	38.47(1.88)	39.50(0.75)	0.44

1. Valor promedio, entre paréntesis desviación estándar

2. Valor de Mann-Whitney U = 17.5

3. Valor de Mann-Whitney U = 22.5

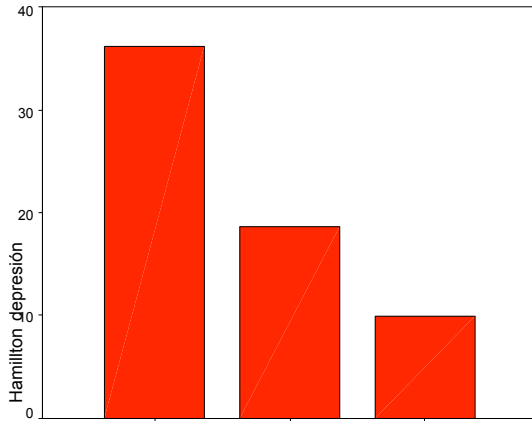


Figura 1

Medición basal, intermedia y final

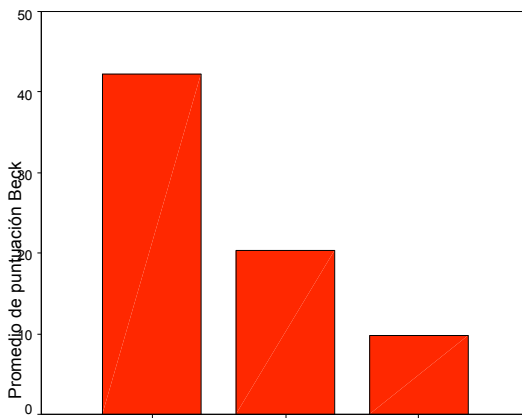


Figura 2

Medición basal, intermedia y final

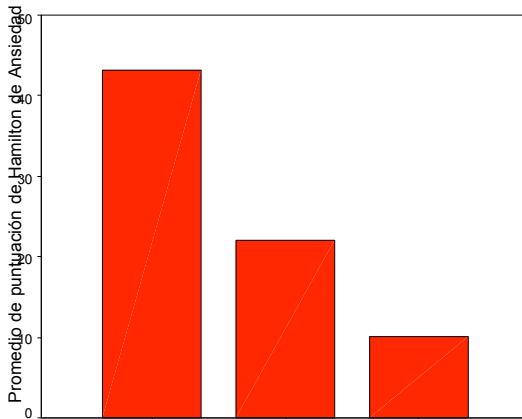


Figura 3

Medición basal, intermedia y final

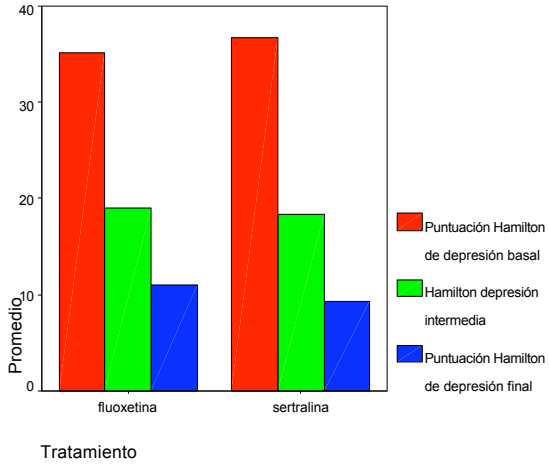


Figura 4

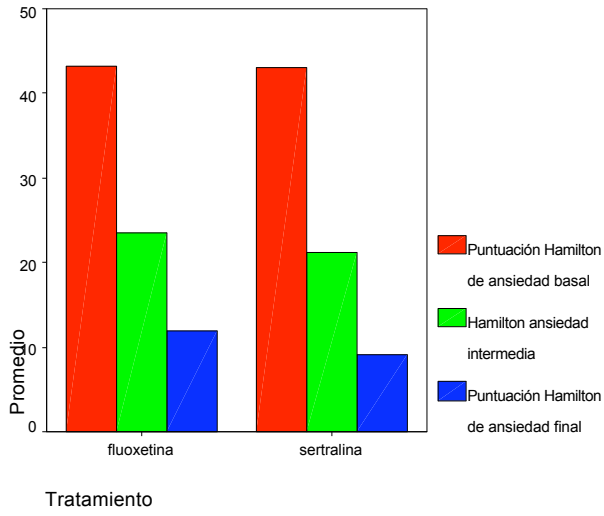


Figura 5

Figura 6

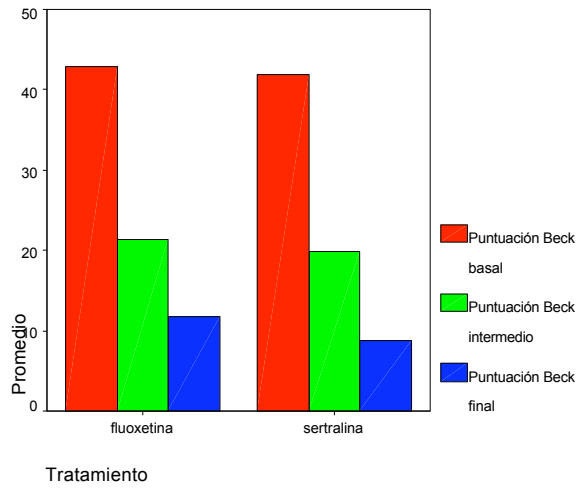
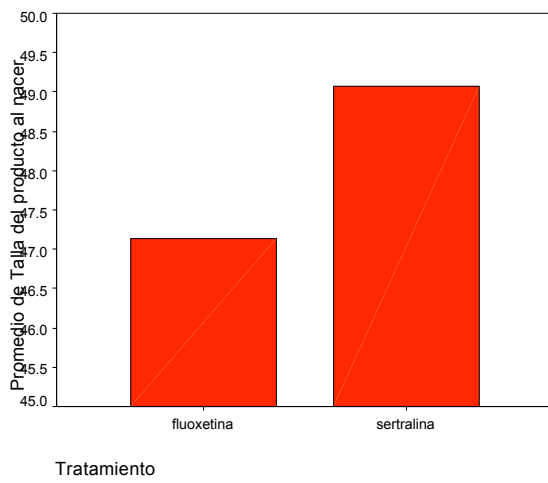


Figura 7



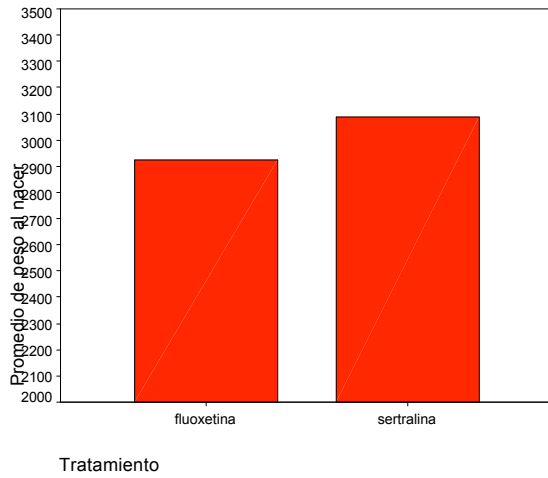


Figura 8

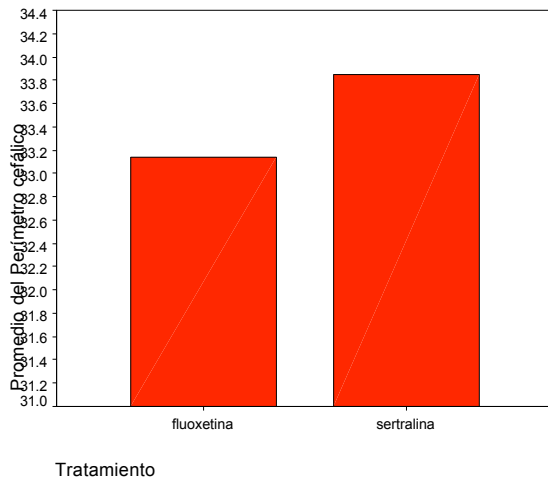


Figura 9

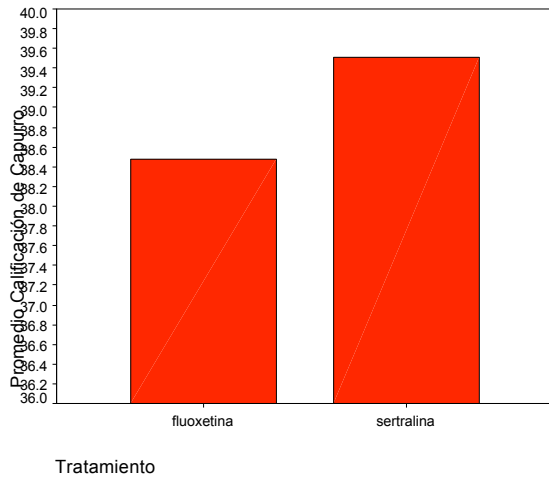


Figura 10

4. Discusión

De manera consistente con lo observado en otros estudios (Simone 2002, Cohen 2000), en donde no se encontró una asociación entre la exposición prenatal a Inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina y malformaciones congénitas, en este estudio no se encontraron casos de malformaciones congénitas mayores en los neonatos expuestos a fluoxetina o . Así mismo los estudios mencionados no observaron una asociación entre exposición a antidepresivos de la clase inhibidores selectivos de recaptura de serotonina y retraso en el desarrollo intrauterino, de igual forma en esta muestra estudiada los valores de peso, talla, perímetro cefálico y calificación de Capurro fueron semejantes a los esperados en una población mexicana. En estudios previos se observó una asociación entre prematuridad y exposición prenatal a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en especial con exposición a fluoxetina (Simone 2002, Cohen 2000, Chambers 1996). Sin embargo, en este estudio se observó una edad gestacional promedio normal, cabe resaltar que el único caso observado de edad gestacional menor a 38 semanas ocurrió en el grupo de pacientes que recibió Fluoxetina.

Aunque el presente estudio fue diseñado para observar los efectos del uso de antidepresivos de la clase inhibidores selectivos de recaptura de serotonina (fluoxetina y) en el neonato, se pudo confirmar la eficacia de estos agentes en el tratamiento de la depresión antenatal. El tratamiento fue altamente eficaz observándose una disminución de más del 50% de los síntomas expresados en más de la mitad de las pacientes a solo cuatro semanas del inicio del tratamiento y con una respuesta del 95% al final del seguimiento.

Algunas de las limitaciones como el tamaño de la muestra, la ausencia de aleatorización y de grupo control, no permiten elaborar conclusiones sólidas, sobre todo en las diferencias entre y Fluoxetina, sin embargo, se observó una tendencia a mayores valores antropométricos en el grupo de neonatos expuestos a ; razón por lo cual es posible que la correlación entre la calificación de capurro y la edad gestacional al momento del nacimiento haya sido menor en este grupo comparado con el grupo expuesto a fluoxetina.

A diferencia de otros estudios en donde la muestra es mayor y existe la presencia de grupos controles (Cohen 2000), los datos de este estudio fueron obtenidos de manera prospectiva. Por lo que es razonable suponer que la elaboración de estudios subsecuentes con una metodología semejante pero con la inclusión de grupos control, así como un tamaño mayor de la muestra permitiría realizar observaciones mas precisas y concluyentes acerca de la eficacia y seguridad de los antidepresivos de la clase inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina durante el embarazo.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Addis A, Koren G: Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychol Med* 30:89-94, 2000.
2. Ali S, Buelkesam J, Newport L: Early neurobehavioral and neurochemical alterations in rats prenatally exposed to imipramine. *Neurotoxicology* 7:365-380, 1986.
3. Altshuler LL, Cohen LS, Szuba MP et al: Pharmacologic management of psychiatric illness in pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 153:592-606, 1996.
4. Altshuler LL, Cohen LS, Moline ML, et al: The expert consensus guideline series. Treatment of depression in women. *Postgrad Med (Spec No)* March 2001, pp. 1-107.
5. Alves SE, Akbari HM, Anderson GM, et al: Neonatal ACTH administration elicits long-term changes in forebrain monoamine innervation: subsequent disruptions in hypothalamic-pituitary-adrenal and gonadal function. *Ann NY Acad Sci* 814:226-251, 1997.
6. Andersson L, Sundstrom-Poromaa I, Wulff M, et al: Neonatal outcome following maternal antenatal depression and anxiety: a population-based study. *Am J Epidemiol* 159:872-881, 2004.
7. Ansorge MS, Zhou M, Lira A, et al: Early-life blockade of the 5-HT transporter alters emotional behavior in adult mice. *Science* 306:879-881, 2004.
8. Appleby L: Suicide during pregnancy and in the first postnatal year. *BMJ* 302:137-140, 1991.
9. Beck AT, Rush AJ, Shaw BF, et al: *Cognitive therapy of depression* New York, Guilford, 1979.
10. Bonari L, Pinto N, Ahn E, et al: Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 49:726-735, 2004.
11. Bromiker RKL: Apparent intrauterine fetal withdrawal from clomipramine hydrochloride. *JAMA* 272:1722-1723, 1994.

12. Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancas JC, et al: Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 142:402-408, 2003.
13. Chambers C, Johnson K, Dick L, et al: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 335:1010, 1996.
14. Cohen LS, Altshuler L: Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy and the postpartum period, in *Psychiatric Clinics of North America Annual of Drug Therapy*. Edited by Dunner D, Rosenbaum J. Philadelphia, PA, WB Saunders, 1997, pp 21-60.
15. Cohen LS, Rosenbaum J: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine (letter). *N Engl J Med* 336:872-873, 1997.
16. Cohen LS, Rosenbaum JF: Psychotropic drug use during pregnancy: weighing the risks. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 2):18-28, 1998.
17. Cohen LS, Heller VL, Bailey JW, et al: Birth outcomes following prenatal exposure to fluoxetine. *Biol Psychiatry* 48:996-1000, 2000.
18. Cohen LS, Nonacs RM, Bailey JW, et al: Relapse of depression during pregnancy following antidepressant discontinuation: a preliminary prospective study. *Arch Women Ment Health* 7:217-221, 2004a.
19. Conde V, Useros E. Adaptación castellana de la escala de evaluación conductual para
20. la depresión de Beck. *Rev Psiquiatr Psicol Med Eur Am* 1975; 12: 217-236.
21. Costei AM, Kozer E, Ho T, et al: Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med* 156:1129-1132, 2002
22. Cott AD, Wisner KL: Psychiatric disorders during pregnancy. *Int Rev Psychiatry* 15:217-230, 2003
23. Cowe L, Lloyd DJ, Dawling S: Neonatal convulsions caused by withdrawal from maternal clomipramine. *Br Med J (Clin Res Ed)* 284:1837-1838, 1982
24. Dahl ML, Olhager E, Ahlner J: Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate (letter). *Br J Psychiatry* 171:391-392, 1997

25. Dayan J, Creveuil C, Herlicoviez M, et al: Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol* 155:293-301, 2002
26. Eggermont E: Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal imipramine therapy (letter). *Lancet* 2:680, 1973
27. Einarson A, Fatoye B, Sarkar M, et al: Pregnancy outcome following gestational exposure to venlafaxine: a multicenter prospective controlled study. *Am J Psychiatry* 158:1728-1730, 2001a
28. Einarson A, Selby P, Koren G: Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counseling. *J Psychiatry Neurosci* 26:44-48, 2001b
29. Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne S, et al: A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry* 48:106-110, 2003
30. Ericson A, Kallen B, Wiholm B: Delivery outcome after the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 55:503-508, 1999
31. Evans J, Heron J, Francomb H, et al: Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ* 323:257-260, 2001
32. Fabro SE: *Clinical Obstetrics*. New York, Wiley, 1987
33. Falterman LG, Richardson DJ: Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropics. *J Pediatr* 97:300-310, 1980
34. Frautschi S, Cerulli A, Maine D: Suicide during pregnancy and its neglect as a component of maternal mortality. *Int J Gynecol Obstet* 47:275-284, 1994
35. Goldstein DJ: Effects of third trimester fluoxetine exposure on the newborn. *J Clin Psychopharmacol* 15:417-420, 1995
36. Goldstein DJ, Williams ML, Pearson DK: Fluoxetine-exposed pregnancies (abstract). *Clin Res* 39:768A, 1991
37. Goldstein DJ, Sundell KL, Corbin LA: Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 336:872-873, 1997

38. Gorman JM, Liebowits MR, Fyer AJ, et al: An open trial of fluoxetine in the treatment of panic attacks. *J Clin Psychopharmacol* 7:329-332, 1987
39. Gotlib IH, Whiffen VE, Mount JH, et al: Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum period. *J Consult Clin Psychol* 57:269-274, 1989
40. Heinonen O, Sloan D, Shapiro S: *Birth Defects and Drugs in Pregnancy*. Littleton, MA, PSG Publishing, 1977
41. Hendrick V, Smith LM, Suri R, et al: Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *Am J Obstet Gynecol* 188:812-815, 2003
42. Heron J, O'Connor TG, Evans J, et al: The course of anxiety and depression through pregnancy and the postpartum in a community sample. *J Affect Disord* 80:65-73, 2004
43. Hostetter A, Stowe ZN, Strader JR Jr, et al: Dose of selective serotonin uptake inhibitors across pregnancy: clinical implications. *Depress Anxiety* 11:51-57, 2000
44. Impasato DJ, Gabriel AR, Lardara M: Electric and insulin shock therapy during pregnancy. *Dis Nerv Syst* 25:542-546, 1964
45. Inman W, Kobotu K, Pearce G, et al: Prescription event monitoring of paroxetine. *PEM Reports PXL* 1206:1-44, 1993
46. Istvan J: Stress, anxiety, and birth outcome: a critical review of the evidence. *Psychol Bull* 100:331-348 1986
47. Jeffries WS, Bochner F: The effect of pregnancy on drug pharmacokinetics. *Med J Aust* 149:675-677, 1988
48. Kallen B: Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 158:312-316, 2004
49. Keller MB, Lavori PW, Lewis C, et al: Predictors of relapse in major depressive disorder. *JAMA* 250:3299-3309, 1983
50. Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, et al: Long-term outcome of episodes of major depression: clinical and public health significance. *JAMA* 253:788-792, 1984

51. Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, et al: Sex and depression in the National Comorbidity Survey, I: lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *J Affect Disord* 29:85-96, 1993
52. Klein M, Essex M: Pregnant or depressed? The effects of overlap between symptoms of depression and somatic complaints of pregnancy on rates of major depression in the second trimester. *Depression* 2:308-314, 1995
53. Klerman GL, Weissman MM, Rounsiville BJ, et al: *Interpersonal Psychotherapy of Depression*. New York, Basic Books, 1984
54. Krauer B: Pharmacotherapy during pregnancy (Butterworth's International Medical Reviews: Obstetrics and Gynecology, Vol. 2). Edited by Eskes T, Finster M. London, Butterworth-Heinemann, 1985, pp 9-31
55. Kulin N, Pastuszak A, Sage S, et al: Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *JAMA* 279:609-610, 1998
56. Kupfer D, Frank E, Perel J, et al: Five-year outcome for maintenance therapies in recurrent depression. *Arch Gen Psychiatry* 49:769-773, 1992
57. Laine K, Heikkinen T, Ekblad U, et al: Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psychiatry* 60:720-726, 2003
58. Langman J: Human development: normal and abnormal, in *Medical Embryology*, 5th Edition. Edited by Langman J. Baltimore, MD, Williams & Wilkins, 1985, p 123
59. Loebstein R, Koren G: Pregnancy outcome and neurodevelopment of children exposed in utero to psychoactive drugs: the Motherisk experience. *J Psychiatry Neurosci* 22:192-196, 1997
60. Marcus SM, Flynn HA, Blow FC, et al: Depressive symptoms among pregnant women screened in obstetrics settings. *J Womens Health (Larchmt)* 12:33-380, 2003
61. Martinez y Martinez R. *Pediatría. La salud del niño y del adolescente 3ª*. Edición/95 Federación de pediatría Centro occidente de México.

62. Marzuk M, Tardiff K, Leon AC, et al: Lower risk of suicide during pregnancy. *Am J Psychiatry* 154:122-123, 1997
63. McElhatton P, Gabis H, Elefant E, et al: The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants: a collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol* 10:285-294, 1996
64. Miller LJ: Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 45:444-450, 1994
65. Misri S, Sivertz K: Tricyclic drugs in pregnancy and lactation: a preliminary report. *Int J Psychiatry Med* 21:157-171, 1991
66. MINI International Neuropsychiatric Interview (MINI): The Development and Validation of
67. a Structured Diagnostic Psychiatric Interview. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 20): 22-23.
68. Moore KL, Persaud TVN: *The Developing Human: Clinically Oriented Embryology*, 7th Edition. Philadelphia, PA, WB Saunders, 2003
69. Mueller TI, Leon AC, Keller MB, et al: Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *Am J Psychiatry* 156:1000-1006, 1999
70. Murray L: The impact of postnatal depression on infant development. *J Child Psychol Psychiatry* 33:543-561, 1992
71. Murray L: Postpartum depression and child development. *Psychol Med* 27:253-260, 1997
72. Nordeng H, Lindemann R, Peminov KV: Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 90:288-291, 2001
73. Nulman I, Koren G: The safety of fluoxetine during pregnancy and lactation. *Teratology* 53:304-308, 1996
74. Nulman I, Rovet J, Stewart D, et al: Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 336:258-262, 1997

75. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al: Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. *Am J Psychiat* 159:1889-1895, 2002
76. Oberlander TF, Misri S, Fitzgerald RN, et al: Pharmacologic factors associated with transient neonatal symptoms following prenatal psychotropic medication exposure. *J Clin Psychiatry* 65:230-237, 2004
77. O'Connor TG, Heron J, Golding J, et al: Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis. *J Child Psychol Psychiatry* 44:1025-1036, 2003
78. O'Hara MW: Social support, life events, and depression during pregnancy and the puerperium. *Arch Gen Psychiatry* 43:569-573, 1986
79. O'Hara MW, Neunabe DJ, Zekoski EM: A prospective study of postpartum depression: prevalence, course and predictive factors. *J Abnorm Psychol* 93:158-171, 1984
80. Orr S, Miller C: Maternal depressive symptoms and the risk of poor pregnancy outcome: review of the literature and preliminary findings. *Epidemiol Rev* 17:165-171, 1995
81. Orr S, James SA, Blackmore Prince C: Maternal prenatal depressive symptoms and spontaneous preterm births among African-American women in Baltimore, Maryland. *Am J Epidemiol* 156:797-802, 2002
82. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et al: Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 269:2246-2248, 1993
83. Post R: Transduction of psychosocial stress into the neurobiology of recurrent affective disorder. *Am J Psychiatry* 149:999-1010, 1992
84. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafáfila A. Validación de la versión castellana de la Escala de Hamilton para la Depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986; 14: 324-334.
85. Ramos-Brieva JA, Cordero Villafáfila A: Relación entre validez y seguridad de la versión castellana de la Escala de Hamilton para la

- Depresión. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1986; 14: 335-338.
86. Remick RA, Maurice WL: ECT in pregnancy (letter). *Am J Psychiatry* 135:761-762, 1978
 87. Repke JT, Berger NG: Electroconvulsive therapy in pregnancy. *Obstet Gynecol* 63(suppl):39S-40S, 1984
 88. Robinson L, Walker JR, Anderson D: Cognitive-behavioural treatment of panic disorder during pregnancy and lactation. *Can J Psychiatry* 37:623-626, 1992
 89. Schimmell MS, Katz EZ, Shaag Y, et al: Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 29:479-484, 1991
 90. Shearer WT, Schreiner RL, Marshall RE: Urinary retention in a neonate secondary to maternal ingestion of nortriptyline. *J Pediatr* 81:570-572, 1972
 91. Shepard T: *Catalog of Teratogenic Agents*. Baltimore, MD, Johns Hopkins University Press, 1989
 92. Sherer DM, D'Amico LD, Warshal DP, et al: Recurrent mild abruption placentae occurring immediately after repeated electroconvulsive therapy in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 165:652-653, 1991
 93. Simon G, Cunningham M, Davis R: Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 159:2055-2061, 2002
 94. Spinelli M: Interpersonal psychotherapy for depressed antepartum women: a pilot study. *Am J Psychiatry* 154:1025-1030, 1997
 95. Steer RA, Scholl TO, Hediger ML, et al: Self-reported depression and negative pregnancy outcomes. *J Clin Epidemiol* 45:1093-1099, 1992
 96. Stiskal JA, Kulin N, Koren G, et al: Neonatal paroxetine withdrawal syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 84:F134-F135, 2001
 97. Sugiura-Ogasawara M, Furukawa TA, Nakano Y, et al: Depression as a potential causal factor in subsequent miscarriage in recurrent spontaneous aborters. *Hum Reprod* 17:2582-2584, 2002

98. Suppes T, Baldessarini RJ, Faedda GL, et al: Risk of recurrence following discontinuation of lithium treatment in bipolar disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48:1082-1088, 1991
99. Suri R, Altshuler L, Hendrick V, et al: The impact of depression and fluoxetine treatment on obstetrical outcome. *Arch Women Ment Health* 7:193-200, 2004
100. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959; 32: 50-55.
101. Vernadakis A, Parker KK: Drugs and the developing central nervous system. *Pharmacol Ther* 11:593-647, 1980
102. Viguera AC, Baldessarini RJ, Hegarty JD, et al: Clinical risk following abrupt and gradual withdrawal of maintenance neuroleptic treatment. *Arch Gen Psychiatry* 54:49-55, 1997
103. Vorhees C, Brunner R, Butcher R: Psychotropic drugs as behavioral teratogens. *Science* 205:1220-1225, 1979
104. Webster PAC: Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal antidepressant therapy. *Lancet* 2:318-319, 1973
105. Weinberg M, Tronick E: The impact of maternal psychiatric illness on infant development. *J Clin Psychiatry* 59 (suppl 2):53-61, 1998
106. Wise MG, Ward SC, Townsend-Parchman W, et al: Case report of ECT during high-risk pregnancy. *Am J Psychiatry* 141:99-101, 1984
107. Wisner KL, Perel JM, Wheeler SB: Tricyclic dose requirements across pregnancy. *Am J Psychiatry* 150:1541-1542, 1993
108. Zeskind P, Stephens L: Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 113:368-375, 2004
109. Zuckerman BS, Amaro H, Bauchner H, et al: Depression during pregnancy: relationship to prior health behaviors. *Am J Obstet Gynecol* 160:1107-1111, 1989

110. Zuckerman BS, Bauchner H, Parker S et al: Maternal depressive symptoms during pregnancy, and newborn irritability. *J Dev Behav Pediatr* 11:190-194, 1990