



## Artículo Valorado Críticamente

### El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal

Luis Azpurua Eraso. Pediatra Intensivista. Coordinador de Emergencia Pediátrica Hospital Pérez de León. Caracas. Venezuela. lazpurua@cantv.net

Albert Balaguer Santamaría. Unidad Neonatología y Servicio de Pediatría. Hospital Universitario St Joan. Universidad Rovira i Virgili. Reus Tarragona. España. albert.balaguer@urv.net

Términos clave en inglés: antidepressive agents; pregnancy; infant, newborn; hypertension, pulmonary: prevention and control; case-control studies

Términos clave en español: fármacos antidepresivos; embarazo; hipertensión pulmonar: control y prevención; lactante; neonato; estudios de casos y controles

Fecha de recepción: 10 de mayo de 2006

Fecha de aceptación: 24 de mayo de 2006

Fecha de publicación: 1 de Junio de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 34      doi: vol2/2006\_numero\_2/2006\_vol2\_numero2.20.htm

#### Cómo citar este artículo

Buñuel Álvarez JC, Olivares Grohnert M. En niños de 6 a 36 meses controlados en atención primaria, la alternancia de paracetamol e ibuprofeno parece más eficaz que la monoterapia para disminuir la fiebre, sin poderse determinar la seguridad de esta pauta. Evid Pediatr. 2006; 2: 34

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: [http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006\\_numero\\_2/2006\\_vol2\\_numero2.20.htm](http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_2/2006_vol2_numero2.20.htm)  
EVIDENCIAS EN PEDIATRIA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

## El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo puede aumentar el riesgo de hipertensión pulmonar persistente neonatal

Luis Azpurua Eraso. Pediatra Intensivista. Coordinador de Emergencia Pediátrica Hospital Pérez de León. Caracas. Venezuela. lazpurua@cantv.net

Albert Balaguer Santamaría. Unidad Neonatología y Servicio de Pediatría. Hospital Universitari St Joan. Universidad Rovira i Virgili. Reus Tarragona. España. albert.balaguer@urv.net

**Referencia bibliográfica:** Chambers CD, Hernandez –Diaz S, Van Marter L, Werler M, Louik C, Lyons Jones K, et al. Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *N Engl J Med.* 2006; 354: 579-87

### Resumen estructurado:

**Objetivo:** demostrar si el uso de los antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina (SSRI) durante la segunda mitad del embarazo están asociados con un aumento del riesgo de presentar hipertensión pulmonar persistente en el neonato (HTPPN).

**Diseño:** estudio multicéntrico retrospectivo analítico de casos y controles. La recolección de datos fue a través de encuesta telefónica realizada a las madres durante los seis primeros meses del nacimiento del niño. Dichas encuestas fueron realizadas por personal de enfermería que desconocía la hipótesis del estudio.

**Emplazamiento:** este estudio es parte de un trabajo más amplio que realiza la Slone Epidemiology Center para evaluar los factores de riesgo de HTPPN en relación con el uso de antiinflamatorios no esteroideos y el uso de antidepresivos SSRI durante el embarazo. Se escogieron los casos y sus controles de 97 centros de salud de las áreas metropolitanas de Boston, Filadelfia, San Diego y Toronto, entre 1998 y 2003.

**Población de estudio:** se identificaron 637 casos con posible HTPPN a través de la revisión de los libros de datos de las terapias intensivas neonatales, centros de referencia y llamadas telefónicas a los otros hospitales locales. El diagnóstico fue confirmado en 337 de ellos. También se recogió información acerca de los neonatos sanos. Se escogieron 836 controles sanos mayores de 34 semanas de edad gestacional que nacieron en el mismo hospital de los casos, dentro de un rango de fecha de nacimiento de 30 días. Relación caso-control: 1:2,2.

**Evaluación del factor de riesgo:** la exposición a antidepresivos SSRI después de la semana 20 de embarazo. Se realizaron encuestas telefónicas a las madres en las cuales se preguntaba si habían tomado algún medicamento para la depresión. De encontrar respuesta positiva, se preguntaban fechas de inicio y finalización, dosis y frecuencia de administración.

**Medición de resultados:** el riesgo de aparición de HTPPN en los frutos de esos embarazos, medido mediante la Odds Ratio (OR) y sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%). Para ajustar el resultado a los efectos de factores de confusión (diabetes materna, grupo étnico e índice de masa corporal), el efecto de la ingesta materna de SSRI sobre la HTPPN neonatal se estimó mediante un modelo multivariable de regresión logística condicional.

**Resultados principales:** de los 337 neonatos con diagnóstico de HTPPN, catorce habían sido expuestos a SSRI después de la semana 20 del embarazo en comparación con 6 neonatos de los 836 controles (OR ajustada: 6,1; IC 95%: 2,2-16,8). En contraste, ni el uso de SSRI antes de la semana 20 de la gestación ni el uso de otro tipo de antidepresivo en cualquier momento durante la gestación se asoció con un aumento significativo del riesgo de presentar HTPPN.

**Conclusión:** existe una asociación significativa e independiente entre el uso materno de antidepresivos SSRI posterior a las 20 semanas de gestación y la aparición de HTPPN. Sin embargo hace falta realizar más estudios para establecer más sólidamente una relación causal.

**Conflicto de intereses:** Chambers, Jones, Louick Werler, Mitchell han recibido ayuda financiera para investigar de varios laboratorios entre los que están Apotex, Barr, Teva, Sandoz y GlaxoSmithKline.

**Fuente de financiación:** Beca del National Heart, Lung and Blood Institute y de National Center for Birth Research and Prevention y el Departamento de Salud Pública de Massachusetts.

### Comentario crítico:

**Justificación:** en los Estados Unidos se estima que entre un 10 y un 15% de mujeres en edad reproductiva presentan trastornos de depresión mayor. Los antidepresivos tipo SSRI (como Fluoxetina, Citalopram, Paroxetina y Sertralina) han sido catalogados como categoría "C" por la FDA<sup>1</sup>. Ello indica que el riesgo de administrarlo durante el embarazo tiene que ser sopesado de acuerdo al beneficio terapéutico obtenido. Se han usado en conejos y ratones en dosis de hasta 4 veces la de los humanos sin demostrar evidencia de ser teratogénicos, pero su efecto en mujeres embarazadas aún no se ha determinado fehacientemente. El recuerdo de la Talidomida justifica plenamente estudios como el presente.

**Validez o rigor científico:** este estudio participa de las limitaciones propias de los estudios de casos y controles. Sin embargo, dada la magnitud y naturaleza del problema y la necesidad urgente de resultados, éste es el diseño idóneo para el objetivo buscado. La evidencia que nos ofrece queda muy robustecida por su correcta planificación, su aparentemente cuidada ejecución y su

potente estrategia de análisis y control de los factores de confusión (ajuste mediante un modelo multivariante).

La principal limitación radica en su carácter retrospectivo y su realización mediante encuestas telefónicas, lo que conlleva la posibilidad de recoger datos erróneos por equivocación u olvido (sesgo de recuerdo). Así, debido a que las encuestas telefónicas se efectuaron con un lapso de hasta 6 meses posterior a la fecha de nacimiento, pudiera haber diferencias de fechas de inicio de la medicación, e incluso ocultación de la información. Para evitar en lo posible este sesgo de selección, los autores han llevado a cabo un exhaustivo proceso de localización de los casos y han asegurado el desconocimiento por parte del entrevistador (y del familiar interrogado) del objetivo concreto del estudio. Además, dada la naturaleza del problema abordado, queda bien asegurada una correcta precedencia temporal entre causa (embarazo) y consecuencia (neonato), con lo que no es imprescindible un diseño prospectivo.

**Relevancia clínica:** el estudio confirma los resultados obtenidos en un ensayo realizado en 1996 en un grupo más pequeño de pacientes<sup>2</sup>. Esta importante coincidencia de resultados dota de gran verosimilitud a la hipótesis de relación causal, aunque no la comprueba definitivamente. También abre la interrogante de que algunas complicaciones neonatales transitorias observadas en un 20 a 30% de los neonatos de este grupo pudieran ser explicadas por la exposición a los SSRI.

**Aplicabilidad en la práctica clínica:** alta, aunque los mismos autores sugieren realizar nuevos estudios para evaluar con más precisión la asociación entre con los diferentes tipos de inhibidores, su dosificación y uso durante el embarazo y la HTPPN.

Si la hipótesis de causalidad es cierta, las madres que reciben antidepresivos SSRI después de la semana 20 de embarazo tienen un riesgo aproximadamente seis veces mayor de que su hijo sufra HTPPN, que si no lo hubieran recibido. Dado que la incidencia de HTPPN en la población general es muy baja (1 o 2 neonatos de cada 1.000 nacidos vivos), podemos estimar (\*) que por cada 100 a 200 madres que tomen SSRI después de la semana 20 de embarazo tendríamos 1 caso de HTPPN neonatal –número de pacientes necesario para dañar (NND) de 100 a 200–. Ya que se trata de un cuadro neonatal muy grave y puesto que este incremento de riesgo no se ha observado con otros tipos de antidepresivos, la decisión más coherente es –hasta que aparezcan nuevas evidencias– prescindir, en lo posible, de los SSRI en la segunda parte de la gestación.

Como los autores sugieren, puede ser interesante evaluar otros efectos menos graves observados en un porcentaje no desdeñable de los neonatos estudiados.

(\*) NOTA METODOLÓGICA:

Cálculo del NND cuando se conoce la OR y el riesgo esperado del evento en los pacientes no expuestos (PEER), expresado

como fracción decimal:

$$NND = [1 - (PEER * (1 - OR))] / [(1 - PEER) * PEER * (1 - OR)]$$

En este caso, con OR = 6 y PEER = 1/1000 o PEER = 2/1000:

$$NND = [1 - (0.001 * (-5))] / [(1 - 0.001) * 0.001 * (-5)] = 1.005 / (-0.005) = -201$$

$$NND = [1 - (0.002 * (-5))] / [(1 - 0.002) * 0.002 * (-5)] = 1.01 / (-0.01) = -101$$

#### Bibliografía:

- 1.- Physicians' Desk Reference. 59th ed. Montvale, NJ: Thompson PDR; 2005.p. 2684
- 2.- Chambers Cd, Johnson KA, Dick LM, Felix RJ, Jones KL. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. N Engl J Med. 1996; 335: 1010-5