

Uso de fluoxetina durante el embarazo

– Qué nos dice la evidencia –

Profesor Dr. Miguel Ruoti Cosp*

Cátedra de Ginecología y Obstetricia. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Asunción (UNA). Paraguay. Especialista en Ginecología, Obstetricia y Medicina Perinatal. UNA. Presidente de la Sociedad de Diagnóstico y Tratamiento Prenatal del Paraguay - SODIAPP. Presidente del Comité Científico Sociedad Paraguaya de Ginecología y Obstetricia - SPGO



- La depresión es una enfermedad frecuente en la edad reproductiva, que cuando no es tratada adecuadamente en mujeres embarazadas, implica sustanciales riesgos perinatales.
- El uso de fármacos antidepresivos durante el embarazo implica riesgos para el neonato, debiendo contraponer los posibles riesgos a los beneficios del tratamiento, y el riesgo de recaída de la enfermedad con la consiguiente morbimortalidad materno-fetal.
- En el presente artículo se analiza la evidencia respecto a la asociación entre el uso del fármaco y teratogenicidad, inducción de abortos espontáneos, complicaciones perinatales y toxicidad sobre el recién nacido, estableciendo pautas para su utilización.

Palabras clave: Depresión, ISRS, embarazo y depresión.

Introducción

En los últimos años se ha producido un notable incremento del uso de fármacos antidepresivos en general y de la *fluoxetina* en particular, lo que lleva a que un considerable número de mujeres estén expuestas a algún tipo de antidepresivos durante el embarazo.

Estos hechos se deben a que la depresión es una condición frecuente entre los 15 y 44 años, etapa en plena época reproductiva, lo que predispone a un aumento en su prevalencia durante el embarazo.

También debemos apuntar que un alto porcentaje de embarazos no son planeados, lo que hace que exista un gran número de mujeres expuestas a la *fluoxetina* en el embarazo temprano, que es precisamente el tiempo de mayor vulnerabilidad.

El fármaco

La *fluoxetina*, antidepresivo de uso oral, es un inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina en la membrana neuronal presináptica (ISRS), lo que aumenta la concentración de 5-HT en las sinapsis y mejora la transmisión serotoninérgica.

Su estructura química no está relacionada con la de otros antidepresivos ISRS como *citalopram*, *escitalopram*,

fluvoxamina, *paroxetina* o *sertralina*, pero comparten un mecanismo de acción similar.

La *fluoxetina* posee acción débil sobre la recaptación neuronal tanto de noradrenalina como de dopamina y no tiene afinidad para los receptores muscarínicos (*colinérgicos*), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, gabaérgicos o benzodiazepínicos.

No se dispone de información sobre la farmacocinética en la mujer embarazada. Tiene un peso molecular de 309 g/mol, el 95% circulante se une a las proteínas del plasma.

La *fluoxetina* y su metabolito activo, la *norfluoxetina*, atraviesan la placenta humana a término.⁽¹⁾ Un estudio reveló para la *fluoxetina* un cociente sangre del cordón umbilical/ suero materno de 0,32 a 1,36 y para su metabolito de 0,12 a 1,58.⁽²⁾

Evidencias de teratogenicidad

Se analizan a continuación distintos estudios que han explorado la teratogenicidad de la *fluoxetina*. Se revisan estudios de farmacovigilancia, estudios prospectivos y metanálisis que evalúan la presencia de malformaciones congénitas mayores y menores en pacientes que han recibido *fluoxetina* en distintos momentos en relación con su embarazo.

*Autor del libro: **Guía práctica: Uso de fármacos en el embarazo EFACIN 2008.**

Varios estudios en animales (ratas y conejos) **no evidencian teratogenia** utilizando dosis 1,5 a 3,6 veces superiores a la dosis diaria máxima recomendada en humanos según superficie corporal.⁽³⁾

El estudio de **farmacovigilancia Michigan Medicaid**⁽³⁾ reportó 229.101 gestaciones y sus recién nacidos (RN). En el estudio fueron expuestas 109 gestaciones durante el 1º trimestre, de los cuales 2 de los neonatos (1,8%) presentaron malformaciones congénitas mayores. No se hallaron malformaciones cardiovasculares, labio leporino, espina bífida, polidactilia, defectos de reducción de miembros, hipospadias, defectos a nivel de la masa encefálica o los ojos. Los datos **no sugieren una asociación entre la exposición y las anomalías congénitas.**

Chambers y col.⁽⁴⁾ en un estudio prospectivo, compararon los desenlaces del embarazo de 228 mujeres que tomaron *fluoxetina* con 254 controles no expuestas. No observaron diferencias significativas en las tasas de anomalías mayores. Sin embargo, 250 neonatos (97 del grupo de casos estudio, 153 controles) fueron examinados por un profesional que desconocía la exposición o no al fármaco en busca de anomalías menores, y determinó que 15 (15,5%) de los expuestos y 10 (6,5%) no expuestos, presentaron 3 o más **anomalías menores** ($p=0,03$). Los autores concluyeron que el número de anomalías estructurales mayores no había aumentado significativamente por la exposición a la *fluoxetina*, pero el aumento de la tasa de 3 o más anomalías menores, un hallazgo inusual, es indicativo de que el fármaco afectaría al desarrollo embrionario y aumentaría la probabilidad de anomalías ocultas.

El análisis de 686 embarazos⁽¹⁾ (excluidos los abortos espontáneos) con exposición confirmada a la *fluoxetina* durante el primer trimestre, notificados prospectivamente al registro mundial del fabricante, informaron anomalías, deformidades y alteraciones en 34 (5,0%). No se observó ningún patrón coherente de anomalías y sólo se describió una anomalía menor. Además, no se detectaron patrones recurrentes de anomalías, aumento de anomalías infrecuentes o desenlaces adversos en 89 RN de 426 embarazos notificados retrospectivamente. Basándose en estos datos, los autores concluyeron que era **poco probable** que el fármaco estuviera relacionado con un aumento del riesgo de anomalías.

El **metanálisis** publicado por Addis y col.⁽⁵⁾ no demostró asociación entre la exposición durante el primer trimestre del embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas mayores. No obstante, los autores reconocen que sería necesario incluir un mayor número de estudios para hacer un análisis más adecuado.

En otro metanálisis de 7 estudios de cohortes comparativos prospectivos⁽⁶⁾ que incluyeron 1.174 pacientes, tampoco hallaron asociación entre la exposición a diferentes antidepresivos (incluidos los ISRS como la *fluoxetina*) y las malformaciones congénitas mayores (RR 1,01; IC 95% 0,57-1,80). Los autores no evidenciaron un aumento estadístico en el riesgo de éstas por encima del valor basal del 1-3% en la población general para los estudios en monoterapia o combinados.

En una serie de casos descriptivos, la *European Network of the Teratology Information Services (ENTIS)*⁽⁷⁾ examinó

prospectivamente los desenlaces de 689 embarazos expuestos a antidepresivos. Se administró politerapia en casi dos tercios de las madres, utilizando *fluoxetina* en 96 de ellas siendo los resultados:

- 15 abortos provocados (ABP),
- 13 abortos espontáneos (ABE),
- 1 mortinato,
- 60 recién nacidos normales (6 prematuros),
- 3 recién nacidos con trastornos neonatales (*asfixia y bradicardia, hemorragia periventricular, regurgitación gastroesofágica y bradicardia; y síntomas de abstinencia*),
- 2 neonatos con anomalías menores (*angioma de la ceja derecha y quiste pilonidal*) y
- 2 RN con anomalías congénitas (*por exposición durante el primer trimestre o más*): comunicación interventricular e hipospadias (*expuestos a otros fármacos también*).

El *Swedish Medical Birth Registry* comparó el uso de los antidepresivos a comienzos del embarazo y su desenlace durante los años 1995 a 1997.⁽⁸⁾ No encontraron diferencias significativas para las anomalías congénitas, sobrevida de los recién nacidos o riesgo de bajo peso al nacer (< 2.500 g) de los recién nacidos únicos entre los expuestos a cualquier antidepresivo, sólo a los ISRS o sólo a los no ISRS, pero observaron una duración gestacional más corta (< 37 semanas) para la exposición a cualquier antidepresivo (OR 1,43; IC 95% 1,14-1,80).

Un segundo informe de este estudio que cubrió los años 1995 a 2003, analizó la relación entre los antidepresivos y las malformaciones mayores o los defectos cardíacos.⁽⁹⁾ No se produjo ningún aumento significativo en el riesgo de anomalías mayores con algún antidepresivo. El efecto más frecuente entre los defectos cardíacos fueron las comunicaciones interventriculares o interauriculares. Se encontraron aumentos significativos con *paroxetina* (OR 2,22; IC 95% 1,39-3,55) y *clomipramina* (OR 1,87; IC 95% 1,16-2,99).

Posteriormente, se extendió el análisis para incluir los años 1995 a 2004.⁽¹⁰⁾ Se encontraron 6.481 mujeres (6.555 RN) que habían notificado el uso de ISRS a comienzos del embarazo. El número de mujeres que utilizaron un solo ISRS durante el primer trimestre fue de 860 para el fármaco. Después del ajuste, sólo la *paroxetina* se asoció significativamente con aumento del riesgo de defectos cardíacos ($n=13$, RR 2,62; IC 95% 1,40-4,50) o comunicaciones interventriculares o interauriculares ($n=8$, RR 3,07; IC 95% 1,32-6,04).

Otro estudio del *Israeli Teratogen Information Service*,⁽¹¹⁾ analizó la exposición en el primer trimestre en 314 gestantes comparándolos con un grupo control de 1467 no expuestas, para analizar su relación con malformaciones congénitas mayores. Reportaron, luego de ajustar las variables por regresión logística, una asociación significativa, OR 4,47; IC 95% 1,31-15,27.

Un reciente estudio epidemiológico del *Danish Medical Birth Registry*,⁽¹²⁾ incluyó a 216.042 gestantes de las cuales 2.062 fueron expuestas a ISRS en el primer trimestre, entre ellas a *fluoxetina* como fármaco único en 472 (22,9%) y asociado a otros ISRS en 143 casos (6,9%). Resultaron 105 (5,1%) recién nacidos con alguna malformación en el grupo de expuestos y 7.449 (3,5%) en los no expuestos, resultando

OR 1,3; IC 95% 1,1-1,6. Sin embargo, al analizar la exposición a fluoxetina, no demostraron asociación.

En un estudio controlado prospectivo multicéntrico⁽¹³⁾ evaluaron los desenlaces del embarazo de 3 grupos de mujeres tratadas con:

- paroxetina, 330 pacientes (286 en el primer trimestre);
- fluoxetina, 230 pacientes (206 en el primer trimestre)
- 1.141 con exposiciones en las que se desconocía si causaron anomalías congénitas.

La comparación con los controles reveló una tasa mayor de anomalías congénitas entre los expuestos a paroxetina durante el primer trimestre, 5,1% frente a 2,6% (RR 1,92; IC 95% 1,01-3,65). También informaron de una tasa mayor de anomalías cardiovasculares, 1,9% frente a 0,6% (RR 3,46; IC 95% 1,06-11,42). Además, las complicaciones perinatales eran más prevalentes en ambos grupos con ISRS que en los controles.

El análisis del grupo combinado de ISRS, excluida paroxetina, no reveló ninguna asociación con estas anomalías. No reportaron ninguna asociación con onfalocelo o craneoes-tenosis.⁽¹⁰⁾

Una revisión bibliográfica publicada para determinar el riesgo de anomalías congénitas mayores después de la exposición durante el primer trimestre a ISRS y no ISRS, analizó quince estudios controlados. Los datos eran adecuados para sugerir que fluoxetina, citalopram, sertralina y venlafaxina no estaban relacionadas con aumento del riesgo de anomalías congénitas. En cambio, el análisis sugería un aumento de riesgo con paroxetina, pero los datos no eran adecuados para determinar el riesgo de otros ISRS o no ISRS.⁽¹⁴⁾

Rahimi R y col.⁽¹⁵⁾ incluyeron 9 estudios controlados que evaluaban el desenlace de los embarazos de mujeres expuestas a fluoxetina, citalopram, fluvoxamina, paroxetina o sertralina; no hallaron asociación con malformaciones congénitas (OR 1,39; IC 95% 0,91-2,15). Además, el análisis de los 2 estudios que aportaban información sobre las malformaciones menores tampoco mostró incremento del riesgo de estas (OR 0,97; IC 95% 0,14-6,93). Sin embargo, al analizar los ABE arrojaron datos sugestivos de aumento significativo (OR 1,70; IC 95% 1,28-2,25).

Abortos espontáneos

En una evaluación prospectiva de 128 mujeres tratadas con una dosis diaria media de 25,8 mg durante el primer trimestre,⁽¹⁶⁾ se seleccionaron 2 grupos controles emparejados, uno con exposición a antidepressivos tricíclicos (ATC) y el otro solamente con exposición a fármacos que no son teratógenos.

No se encontraron diferencias en las tasas de anomalías congénitas mayores (2, 0 y 2, respectivamente) entre los grupos. Los autores observaron un aumento del riesgo, aunque estadísticamente no significativo, en la tasa de ABE cuando el grupo con fluoxetina se comparó con los del grupo con un no teratógeno, 14,8% frente a 7,8% (RR 1,9; IC 95% 0,92-3,92). Ya que sólo se pudo disponer de 74 exposiciones durante el primer trimestre a los ATC para el emparejamiento, las comparaciones entre los 3 grupos

se basaron en 74 mujeres en cada grupo. Las tasas de ABE de este análisis fue:

- 13,5% para fluoxetina,
- 12,2% para Antidepressivos Tricíclicos y
- 6,8% para fármacos no teratógenos.

Estos resultados no alcanzan tampoco significación estadística.

Los fabricantes evaluaron el resultado de 796 embarazos en los que las madres fueron expuestas al fármaco durante el primer trimestre de la gestación y consideraron que era improbable asociarlo con el aumento en la tasa de abortos o de malformaciones fetales.⁽¹⁷⁾

Otros estudios^(18, 19) informaron un ligero incremento en la tasa de abortos espontáneos luego de su exposición durante el primer trimestre.

Complicaciones perinatales

Se han descrito diversas complicaciones obstétricas o perinatales con el uso de ISRS, no obstante, no se puede descartar que la propia depresión pueda actuar como un factor de confusión, ya que se sugirió que en sí misma puede predisponer acontecimientos adversos.⁽²⁰⁾

Sin embargo, en un estudio en 185 niños expuestos a ISRS, que incluyó controles no expuestos de madres con depresión, se halló asociación significativa entre la exposición a ISRS en cualquier momento del embarazo y el **parto prematuro**, así como un menor peso gestacional.⁽²¹⁾

En otro estudio de características similares,⁽²²⁾ **el peso al nacer (<10 percentil) y la edad gestacional** también fueron significativamente menores en los niños expuestos a ISRS.

Por otra parte, se ha informado aumento de las complicaciones perinatales durante el 3º trimestre⁽⁴⁾ (después de la semana 24) en las mujeres tratadas, con aumento en la incidencia de nacimiento pretérmino (14% vs 4,1%) y se informó también aumento de los ingresos en la unidad de cuidados neonatales especiales, incluso después de excluir los nacimientos pretérmino (23% vs 6,3%), mala adaptación neonatal (31,5% en los expuestos después de la semana 24, 8,9% en los expuestos sólo durante el 1º trimestre, y 0% en el grupo testigo). El peso medio al nacer fue menor en los neonatos expuestos, y fue mayor la incidencia de nacidos por debajo del 10º percentil del peso para la edad gestacional (11,5% vs 3,3%).

Cabe destacar que el diseño de este estudio fue criticado⁽²³⁾ debido a diversos problemas metodológicos, como controles no pareados y edad materna superior en el grupo de casos, lo que podría explicar en parte, los malos resultados perinatales.

Otro estudio prospectivo evaluó el desenlace de 138 gestantes tratadas con antidepressivos ISRS (73 con fluoxetina). La mayoría (62%) tomó ISRS durante todo el embarazo y el 95% estaban tomando ISRS en el momento del parto. Se observaron complicaciones congénitas en 28 recién nacidos, incluidos los partos prematuros (9 casos), aspiración de meconio, circular de cordón umbilical al cuello fetal, hipotonía y bajo peso al nacer. Cuatro RN (2,9%) tenían

bajo peso al nacer, todos expuestos a fluoxetina (40 a 80 mg/día) durante todo el embarazo, incluidos 2 de 3 neonatos de madres que tomaron 80 mg/día. Un recién nacido tuvo la enfermedad de Hirschsprung, una anomalía mayor.

Ferreira y col.⁽²⁴⁾ en un estudio retrospectivo de cohortes examinaron los efectos de la exposición a ISRS o venlafaxina en el tercer trimestre en 21 recién nacidos prematuros y 55 a término. El grupo control no expuesto seleccionado aleatoriamente consistió en 90 recién nacidos de madres que no tomaron antidepressivos, psicótropos o benzodiazepinas en el momento del parto. Los autores reportaron significativamente más **prematuros** entre los sujetos (27,6%) que en los controles (8,9%), pero no se emparejaron los grupos. Los antidepressivos, el número de sujetos y las dosis diarias en el grupo expuesto fueron paroxetina (46,5 a 40 mg), fluoxetina (10, 10 a 40 mg), venlafaxina (9, 74 a 150 mg), citalopram (6, 10 a 30 mg), sertralina (3, 125 a 150 mg) y fluvoxamina (2,50 a 150 mg).

Los signos conductuales que aumentaron significativamente en los recién nacidos expuestos en comparación con los no expuestos, fueron:

a nivel del SNC (63,2%)

- movimientos anormales,
- sacudidas,
- espasmos,
- agitación,
- hipotonía,
- hipertonia,
- irritabilidad e insomnio;

en el aparato respiratorio (40,8%):

- retracción,
- apnea/bradicardia y
- taquipnea,

y otros como:

- vómitos,
- taquicardia e
- ictericia.

En los RN expuestos los síntomas aparecieron durante el primer día de vida y duraron una media de 3 días. Todos los prematuros expuestos mostraron signos conductuales en comparación con el 69,1% de los recién nacidos expuestos a término. La duración de la hospitalización fue significativamente mayor en los prematuros expuestos, en comparación con los prematuros no expuestos (14,5 días vs 3,7 días).

En el 75% de los recién nacidos a término y prematuros, los signos desaparecieron a los 3 y 5 días, respectivamente. Se informaron 6 recién nacidos en cada grupo con anomalías congénitas, pero no se especificaron los fármacos implicados.

Toxicidad del recién nacido

Distintos casos clínicos han reportado cuadros de toxicidad en recién nacidos hijos de madres tratadas con fluoxetina.

Un caso clínico⁽²⁵⁾ describió la posible toxicidad provocada por fluoxetina en un RN de término varón de 3.580 g. La madre de 17 años había tomado 20 mg/día de fluoxetina durante la mayor parte del embarazo para la depresión intensa y el intento de suicidio.

El neonato inicialmente estaba alerta y activo con hipoglucemia leve (33 mg/dl). A las 4 hs de nacer, observaron **acrocianosis notable más ictericia**. Desarrolló **taquipnea** con un ritmo respiratorio de 70 por minuto. El cuadro fue empeorando con un máximo de síntomas a las 36 h, incluyendo **llanto continuo, irritabilidad, temblores de moderados a marcados, aumento del tono muscular, reflejo de Moro hiperactivo y emésis**. Las pruebas diagnósticas extensas, incluido el cribado farmacológico fueron negativas. Las concentraciones de fluoxetina y norfluoxetina en sangre del cordón umbilical fueron 26 y 54 ng/ml respectivamente, ambas dentro de un intervalo no tóxico para los adultos. El RN se volvió asintomático a las 96 h de edad, momento en el cual las concentraciones séricas del fármaco original y el metabolito fueron < 25 y 55 ng/ml respectivamente. La toxicidad se atribuyó a la fluoxetina.

Otro nacido de madre expuesta al fármaco hasta 30 mg día durante el 3º trimestre del embarazo presentó **arritmia cardíaca**.⁽²⁶⁾ Se describió un RN varón, de 3.020 g, de término, cuya madre de 34 años con diagnósticos de trastorno obsesivo-compulsivo fue tratada con 60 mg/día de fluoxetina.⁽²⁷⁾ Los índices de Apgar fueron 7 y 8 al minuto y 3 minutos respectivamente. El RN se encontraba agitado e hipertónico, con gruñidos leves, erupciones y retracción. Se detectaron petequias diseminadas por la cara, el tronco y cefalohematoma. En la radiografía de tórax observaron fractura de clavícula derecha sin desplazamiento. En el segundo día de vida, las concentraciones de fluoxetina y norfluoxetina en suero fueron 129 y 227 ng/ml, respectivamente, ambas en el margen normal para los adultos. Notificaron una mejora notable en la agitación a las 2 semanas de edad, y a los 5 meses se consideró que el lactante era normal. Los síntomas, incluidas las petequias y la hemorragia, fueron atribuidos al antidepressivo.

También se describieron síntomas que denotan una **pobre adaptación neonatal** como inquietud, alteración del tono muscular, llanto débil o ausente, dificultad respiratoria, hipoglucemia, puntuación baja en la prueba de Apgar y convulsiones en los niños expuestos hasta el momento del parto a los ISRS. La presencia de estos síntomas se observó en alrededor del 30% de los niños expuestos a ISRS hasta el final del embarazo, en comparación con un 6-9% en los no expuestos o expuestos al principio. Generalmente, los síntomas fueron leves y autolimitados.⁽²⁸⁾

El grupo de expertos del *National Toxicology Program (NTP) Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CEHR)*⁽²⁹⁾ evaluó la toxicidad para fluoxetina. Concluyeron que el fármaco, especialmente cuando se utiliza a finales del embarazo, causa toxicidad para el desarrollo caracterizado por **aumento de la tasa de mala adaptación neonatal, como agitación, taquipnea, hipoglucemia, hipotermia, mal tono, dificultad respiratoria, llanto débil o ausente, disminución de la reactividad al dolor o desaturación de oxígeno con la alimentación**.⁽⁶⁾

Hipertensión pulmonar

La posible relación entre la exposición a fluoxetina y la hipertensión pulmonar persistente (HPP) se evidenció por un estudio en 2 recién nacidos (2,7 %) expuestos a finales del embarazo que tuvieron HPP del recién nacido.⁽⁴⁾

Posteriormente, para confirmar esta hipótesis, se realizó un estudio de casos y controles⁽³⁰⁾ en el que participaron 1213 gestantes, 377 casos de recién nacidos con HPP y 836 controles emparejados y sus recién nacidos. Se entrevistó a las madres mediante enfermeras que desconocían tal hipótesis. Entre los casos, 14 recién nacidos fueron expuestos a ISRS luego de la semana 20 de gestación, en comparación con 6 recién nacidos de los controles (OR ajustada 6,1; IC 95% 2,2-16,8). El número de casos era demasiado pequeño para analizar los efectos de la dosis, los ISRS utilizados o la reducción de la duración de la exposición antes del parto. No se encontró ningún aumento del riesgo de HPP del recién nacido con el uso de los ISRS antes de la semana 20, o con el uso de los antidepresivos no ISRS en cualquier momento del embarazo. Si la relación era causal, el riesgo absoluto se estimó que fuera aproximadamente del 1%.

Cabe remarcar que la HPP neonatal es una enfermedad poco frecuente (2 por cada 1.000 nacidos vivos) y se estimó, con los datos de este estudio y con los de la exposición a ISRS de una población sueca, se podrían producir 40 casos al año relacionados con la exposición a ISRS.⁽³¹⁾

Síndrome de abstinencia

Se describieron 5 recién nacidos⁽³²⁾ varones expuestos a fluoxetina (20 mg/día), citalopram (30 mg/día) o paroxetina (10 a 40 mg/día) durante la gestación que mostraron síntomas de abstinencia a los pocos días del parto y que duraron ≤ 1 mes. Estos incluyeron irritabilidad, llanto constante, escalofríos, aumento del tono, problemas con la comida y el sueño y convulsiones.

La base de datos de la OMS se utilizó en una notificación sobre el síndrome de abstinencia neonatal a ISRS. Identificaron 93 casos sospechosos con convulsiones neonatales o bien síndrome de abstinencia. La distribución de fármacos fue 64 a paroxetina, 14 a fluoxetina, 9 a sertralina y 7 a citalopram. El análisis sugirió que paroxetina podía aumentar el riesgo de convulsiones o de abstinencia en comparación con otros ISRS.⁽³³⁾

En un estudio de cohortes⁽³⁴⁾ reportaron un aumento de la incidencia del 30% del síndrome de abstinencia neonatal provocado por ISRS. Compararon 60 neonatos con exposición prolongada prenatalmente a ISRS con controles no expuestos. Los fármacos utilizados fueron paroxetina (62%), fluoxetina (20%), citalopram (13%), venlafaxina (3%) y sertralina (2%). Se evaluó mediante la escala de Finnegan. En el grupo, 10 de los neonatos tenían síntomas leves del síndrome y 8 tenían síntomas intensos. El índice máximo medio en los RN con los síntomas intensos se produjo a los 2 días de nacer, pero algunos llegaron a tardar 4 días en manifestarse tras el parto. Debido al escaso número de casos, sólo pudieron establecer una relación con la dosis de paroxetina. Los RN expuestos a dosis maternas medias, <19 mg/día no tuvieron síntomas, <23 mg/día tuvieron síntomas leves y más de 27 mg/día tuvieron síntomas graves.

Moses-Kolko y col.⁽³⁵⁾ analizaron 18 casos clínicos, 131 series de casos y 9 estudios de cohortes, reportando que la exposición tardía a ISRS y a los inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina suponía una proporción

de riesgo global de 3,0 (IC 95% 2,0-4,4) para el síndrome, en comparación con la exposición temprana. El síndrome neonatal típico consistió en signos del SNC, motores, respiratorios y digestivos que eran leves y que normalmente mejoraban a las 2 semanas. Sólo uno de los 313 casos cuantificables implicó un síndrome grave que consistió en convulsiones, deshidratación, adelgazamiento excesivo, hiperpirexia y necesidad de intubación. No se produjeron muertes neonatales atribuibles al síndrome.

No obstante, no está claro si estos síntomas corresponderían a un síndrome de abstinencia o podría tratarse de un síndrome serotoninérgico.

Desarrollo Neurológico

La información sobre los efectos a largo plazo en el desarrollo neurológico de los niños expuestos intraútero a ISRS es limitada.

Casper y col.⁽³⁶⁾ notificaron el efecto de ISRS en el neurodesarrollo posnatal de los niños expuestos prenatalmente. Se compararon 31 niños (edad media 12,9 meses) expuestos durante el embarazo a los ISRS (7 de ellos a fluoxetina) con 13 niños (edad media 17,7 meses) de madres con depresión que eligieron no tomar fármacos durante el embarazo. Todas las madres tenían hábitos de vida saludables. No encontraron diferencias significativas entre los grupos durante el seguimiento en el aumento de peso y talla. Las exploraciones de seguimiento las realizó un neurólogo pediatra que desconocía la medicación de las madres. Los resultados de las pruebas para el desarrollo mental fueron similares en los grupos, pero las diferencias significativas en los sujetos incluían un ligero retraso en el desarrollo psicomotor y una inferior calidad motora del comportamiento (temblores y movimientos motores de precisión).

Otro estudio describió el neurodesarrollo en 55 niños de 16 a 86 meses expuestos en útero durante períodos de tiempo variable a fluoxetina. Fueron comparados con 80 niños no expuestos a fármacos que se conocen afectan adversamente al feto. La evaluación del neurodesarrollo se basó en las pruebas del cociente intelectual (CI) global y el desarrollo del lenguaje. Las pruebas fueron realizadas en condiciones de anonimato. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en términos de edad gestacional al parto, peso al nacer, y peso, altura y perímetro cefálico en el momento de las pruebas. Los índices medios del CI global en el grupo de casos fueron 117 y en los controles 115 (no significativo). Además, no hubo diferencias relevantes en las puntuaciones del lenguaje o la evaluación del temperamento, estado emocional, estimulabilidad, nivel de actividad, perturbación o problemas de conducta. Además, no se encontraron diferencias significativas en el análisis de los datos al comparar los expuestos sólo durante el primer trimestre con los expuestos a lo largo del embarazo.⁽³⁷⁾

Un estudio prospectivo comparó 2 grupos de parejas madre-niño expuestas a antidepresivos durante la gestación (40 expuestas a fluoxetina, 46 a antidepresivos tricíclicos) con 36 controles no expuestos de madres sin depresión.⁽³⁸⁾ Se estudiaron entre las edades de 15 y 71 meses para los efectos de la exposición a antidepresivos en términos de

CI, lenguaje, comportamiento y temperamento. La exposición a los antidepresivos no afectó de manera adversa a los parámetros medidos, pero el CI se asoció significativamente y negativamente a la duración de la depresión, y el lenguaje se asoció negativamente con el número de episodios de depresión después del parto.

Neuroconducta

Un estudio prospectivo examinó el efecto de cuatro ISRS (citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina) en la neuroconducta del recién nacido, incluidos el estado de la conducta, la estructura del sueño, la actividad motora, la variabilidad de la frecuencia cardíaca, temblores y sobresaltos.⁽³⁹⁾ Se estudiaron 17 recién nacidos sanos expuestos a ISRS, con peso adecuado al nacer y 17 controles emparejados no expuestos. Los autores observaron un amplio abanico de desenlaces de neuroconducta alterada en los RN del grupo de estudio. Después del ajuste según la edad gestacional, encontraron que los recién nacidos expuestos diferían significativamente de los controles en términos de temblores, estados de conducta y estructura del sueño. Los efectos observados en la actividad motora, sobresaltos y variabilidad de la frecuencia cardíaca no fueron significativos después del ajuste.

Por otra parte, Oberlander y col.⁽⁴⁰⁾ describieron posibles consecuencias más allá del período neonatal. Basándose en los resultados previos de que los recién nacidos expuestos prenatalmente tenían una reducción de la respuesta al dolor, en los lactantes de 2 meses estudiaron prospectivamente las respuestas biocon-

ductuales al dolor agudo (prueba del talón). Las respuestas incluyeron la actividad facial (sistema de codificación de la actividad facial neonatal) y reactividad autónoma cardíaca (obtenida de la actividad respiratoria y la variabilidad de la frecuencia cardíaca). Se formaron 3 grupos:

- 11 con exposición prenatal sólo a ISRS (2 a fluoxetina y 9 a paroxetina);
- 30 con exposición a ISRS prenatal y posnatal (a través de la leche materna, 6 a fluoxetina, 20 a paroxetina y 4 a sertralina) y
- 22 controles no expuestos (madres sin depresión).

Se consideró la exposición durante la lactancia como muy baja. La actividad facial provocada por la prueba del talón aumentó en los 3 grupos, pero disminuyó significativamente (se mitigó) en el primer grupo. La frecuencia cardíaca fue significativamente inferior en los lactantes expuestos durante la recuperación. Además, los lactantes expuestos tuvieron mayor recuperación de modulación cardíaca parasimpática mientras que los controles tuvieron una respuesta simpática prolongada. Los resultados eran coherentes con los patrones de reactividad al dolor observados en los recién nacidos expuestos y sugirieron unos efectos prolongados sobre la neuroconducta.

Recomendaciones para el uso de fluoxetina en el embarazo

La fluoxetina no aumenta la incidencia espontánea de alteraciones en el desarrollo humano, pero tiene efectos farmacológicos sobre el curso de la gestación, sobre el feto y sobre el neonato.

Sigue →

Bibliografía

1. Goldstein DJ, Corbin LA, Sundell KL. Effects of first trimester fluoxetine exposure on the newborn. *Obstet Gynecol* 1997;89:713-8.
2. Hendrick V, Stowe ZN, Altshuler LL, et al. Placental passage of antidepressant medications. *Am J Psychiatry* 2003;160:993-6.
3. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ, eds. *Drugs in pregnancy and lactation*. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009;531-40.
4. Chambers CD, Johnson KA, Dick LM, et al. Birth outcomes in pregnant women taking fluoxetine. *N Engl J Med* 1996;335:1010-5.
5. Addis A, Koren G. Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychologic Med* 2000;30:89-94.
6. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a metaanalysis of prospective comparative studies. *Pharmacoeconomol Drug Saf* 2005;14:823-7.
7. McElhatton PR, Garbis HM, Eledat 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* 1996;10: 285-94.
8. Ericson A, Kallen B, Wiholm BE. Delivery outcome alter the use of antidepressants in early pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:503-8.
9. Kallen BA, Olausson PO. Antidepressant drugs during pregnancy and infant congenital heart defect. *Reprod Toxicol* 2006;21:221-2.
10. Kallen BA, Olausson PO. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007;79:301-8.
11. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:695-705.
12. Kornum JB, Nielsen RB, Pedersen L, et al. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors during early pregnancy and risk of congenital malformations: updated analysis. *Clinical Epidemiology* 2010;2:29-36.
13. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, et al. Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study (abstract). *Reprod Toxicol* 2005;20:459.
14. Bellantuono C, Migliarese G, Gentile S. Serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of major malformations: a systematic review. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2007;22:121-8.
15. Rahimi X, Nikfar S, Abdollahi M. Pregnancy outcomes following exposure to serotonin reuptake inhibitors: a meta-analysis of clinical trials. *Reprod Toxicol* 2006;22:571-5.
16. Pastuszak A, Schick-Boschetto B, Zuber C, et al. Pregnancy outcome following first-trimester exposure to fluoxetine (Prozac). *JAMA* 1993;269:246-8.
17. Buggenthin H, Ruoti Cosp M, Calabrese Moro E, Gallo Valjejos M. In: Ruoti Cosp M, Ruoti AM, Calabrese Moro E. *Guía práctica: Uso de fármacos en el embarazo*. Asunción: EFACIM, 2008:356-8.
18. Helmes ME, Einarson A, Koren G, et al. Antidepressant use during pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother* 2005;39:803-9.
19. Ramíó X, Aguilera C. Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 2007;129:194-6.
20. Salisbury AL, Ponder KL, et al. Fetal effects of psychoactive drugs. *Clin Perinatol* 2009;36:595-619.

La recomendación actual es evitar ISRS durante el embarazo, incluyendo a *fluoxetina*, sin embargo, hay que recordar que la depresión no tratada en mujeres implica riesgos sustanciales perinatales que incluyen:

- ideación suicida,
- incrementado de abortos,
- hipertensión,
- preeclampsia,
- bajo peso al nacer y principalmente
- riesgo incrementado de depresión posparto.

Estos representan riesgos de daños directos al feto o riesgos secundarios a las conductas patológicas de las madres a consecuencia del cuadro depresivo.

El *Comité de Investigaciones de Tratamientos Psiquiátricos de la Asociación Americana de Psiquiatría* identificó el tratamiento de la depresión en embarazadas como un área prioritaria en el manejo clínico. En base a esta recomendación, concluyeron que no hay evidencia que implique a los antidepressivos como dañinos sobre el feto y **las mujeres embarazadas deben ser tratadas, previa información de los riesgos y beneficios.**⁽¹⁷⁾

Conclusiones

Los experimentos disponibles en animales y humanos indican que *fluoxetina* no es un teratógeno importante. Sin embargo, el aumento de la tasa de 3 anomalías menores encontrado en una investigación puede poner de manifiesto que el fármaco afecta de manera adversa al desarrollo embrionario, sobre todo considerando que los otros estudios

carecían de sensibilidad para identificar anomalías menores debido a la ausencia de exámenes tipificados.

Si la exposición ya se ha producido, la decisión de retirar el fármaco o no, dependerá de la gravedad de la enfermedad y las alternativas eficaces para cada paciente, pero en ningún caso se debe retirar bruscamente el tratamiento, ni éste se considera motivo para recomendar la interrupción del embarazo.

Queda por definir si hay una clara asociación entre el posible incremento de riesgo de aborto, parto prematuro y bajo peso al nacer con el uso de *fluoxetina* y otros ISRS, ya que estas complicaciones se relacionaron con la propia enfermedad.

Por el contrario, hay suficientes pruebas para considerar que la exposición al final del embarazo supone un *mayor riesgo para el niño de peor adaptación a la vida extrauterina, con lo que puede requerir cuidados neonatales especiales.*

Hasta ahora, un único estudio los ha relacionado con la *hipertensión pulmonar persistente*, pero en general la prevalencia de esta enfermedad es baja. Por otro lado, el riesgo a largo plazo de la exposición intrauterina a ISRS no está bien evaluado, pero los datos hasta ahora indican que no afecta el desarrollo.

A estos posibles riesgos hay que contraponer los beneficios del tratamiento y el riesgo de recaída de la enfermedad, con la consecuente morbilidad materno-fetal. Si se decide iniciar o continuar el tratamiento, **se recomienda utilizar la mínima dosis eficaz, y valorar la posibilidad de disminuir gradualmente la dosis del fármaco al final de la gestación hasta su retirada.** Todos los neonatos expuestos durante el tercer trimestre del embarazo deben ser vigilados adecuadamente durante los primeros días de vida.



Bibliografía

- Simon GE, Cunningham ML, Davis RL. Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry* 2002;159:2055-61.
- Oberlander TF, Warburton W, Misri S, et al. Neonatal outcomes after prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and maternal depression using population-based linked health data. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:898-906.
- Robert E. Treating depression in pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335:1056-8.
- Ferreira E, Carceller AM, Agogue C, et al. Effects of selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine during pregnancy in term and preterm neonates. *Pediatrics* 2007;119:52-9.
- Spencer MJ. Fluoxetine hydrochloride (Prozac) toxicity in a neonate. *Pediatrics* 1993;92:721-2.
- Abebe-Campino G, Offer D, et al. Cardiac arrhythmia in a newborn infant associated with fluoxetine use during pregnancy. *Ann Pharmacother* 2002;36:533-4.
- Mhanna MJ, Bennet JB II, Izatt SO. Potential fluoxetine chloride (Prozac) toxicity in a newborn. *Pediatrics* 1997;100:158-9.
- Koren G, Matsui D, Einarson A, et al. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? *CMAJ*. 2005;172:1457-9.
- Hines RN, Adams J, Buck GM, et al. NTP-CERHR expert panel report on the reproductive and developmental toxicity of fluoxetine. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol* 2004;71:193-280.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006; 354:579-87.
- Mills JL, DePre33. Sanz EJ, De-las-Cuevas C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neo natal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365:482-7.
- Nordeng H, Lindemann R, et al. Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr* 2001;90:288-91.
- Sanz EJ, De-las-Cuevas C, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neo natal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet* 2005;365:482-7.
- Levinson-Castiel R, Merlob P, Linder N, et al. Neonatal abstinence syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors in term infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 173-6.
- Moses-Kolko EL, Bogen D, Perel J, et al. Neonatal signs after late in utero exposure to serotonin reuptake inhibitors. *JAMA* 2005;293:2372-83.
- Casper RC, Fleisher BE, Lee-Ancasas JC, et al. Follow-up of children of depressed mothers exposed or not exposed to antidepressant drugs during pregnancy. *J Pediatr* 2003; 142:402-8.
- Nulman I, Rovet J, Stewart DE, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336:258-62.
- 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 Psychiatry* 2002;159:1889-95.
- Zeskind PS, Stephens LE. Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004;113:368-75.
- Oberlander TF, Grunau RE, Fitzgerald C, et al. Pain reactivity in 2-month-old infants after prenatal and postnatal selective serotonin reuptake inhibitor medication exposure. *Pediatrics* 2005;115:411-25.