

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

El consumo de antidepresivos durante el embarazo podría incrementar levemente el riesgo de autismo

Cuestas Montañés E¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. Centro Formador. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina).

²CS de Villamayor de Gállego. Zaragoza (España).

Correspondencia: Eduardo Cuestas Montañés, eduardo.cuestas@gmail.com

Palabras clave en inglés: autistic disorder; pregnancy; antidepressive agents.

Palabras clave en español: trastorno autístico; embarazo; antidepresivos.

Fecha de recepción: 7 de junio de 2016 • **Fecha de aceptación:** 9 de junio de 2016

Fecha de publicación del artículo: 15 de junio de 2016

Evid Pediatr. 2016;12:22.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Cuestas Montañés E, Buñuel Álvarez JC. El consumo de antidepresivos durante el embarazo podría incrementar levemente el riesgo de autismo. Evid Pediatr. 2016;12:22.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:22](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12:22)

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

El consumo de antidepresivos durante el embarazo podría incrementar levemente el riesgo de autismo

Cuestas Montañés E¹, Buñuel Álvarez JC²

¹Servicio de Pediatría y Neonatología. Hospital Privado. Centro Formador. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba (Argentina).

²CS de Villamayor de Gállego. Zaragoza (España).

Correspondencia: Eduardo Cuestas Montañés, eduardo.cuestas@gmail.com

Artículo original: Boukhris T, Sheehy O, Mottron L, Bérard A. Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr.* 2016;170:117-24.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: la utilización de antidepresivos (AD), particularmente inhibidores de la recaptación de la serotonina (ISRS), durante el segundo y tercer trimestre del embarazo aumenta el riesgo de trastornos del espectro autista en niños.

Comentario de los revisores: solo aquellas gestantes que realmente estén diagnosticadas de un trastorno psiquiátrico que no mejore con psicoterapia deberían tomar AD, siendo por ello fundamental realizar un correcto diagnóstico del mismo. Mientras esta situación no esté suficientemente aclarada, se debe recomendar prudencia en el uso de AD durante la gestación.

Palabras clave: trastorno autístico; embarazo; antidepresivos.

The use of antidepressants during pregnancy may slightly increase the risk of autism

Abstract

Authors' conclusions: the use of antidepressants, specifically selective serotonin reuptake inhibitors, during the second and/or third trimester of gestation increases the risk of autism spectrum disorder in children.

Reviewers' commentary: antidepressants should be restricted during gestation and used only by those pregnant women properly diagnosed with mental disorders that do not improve sufficiently with only non-pharmacological therapies, like psychotherapy. For this reason, it is of vital importance to have made a correct diagnosis of the specific mental problem involved. As long as this situation remains, and the association continues as not fully clarified, we must strongly advise prudence and caution concerning the use of antidepressants during pregnancy.

Key words: autistic disorder; pregnancy; antidepressive agents.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: examinar el riesgo de trastorno del espectro autista (TEA) en niños asociado con la utilización de antidepresivos (AD) durante el embarazo, de acuerdo al trimestre de exposición y teniendo en cuenta la depresión materna.

Diseño: cohorte histórica basada en registros de una cohorte activa poblacional (Quebec Pregnancy/Children Cohort).

Emplazamiento: Quebec. Canadá.

Población de estudio: se incluyó a 145 456 recién nacidos a término, vivos, cuyas madres se encontraban cubiertas por el seguro de enfermedad del gobierno de Quebec (Canadá) por lo menos desde 12 meses antes del embarazo, extraídos de la base de datos que incluye todos los embarazos y niños de Quebec desde el 1 de enero de 1998 hasta el 31 de diciembre de 2009. Se excluyeron los recién nacidos de partos múltiples.

Evaluación del factor de riesgo: en un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox, se calculó el cociente de riesgos instantáneo (CRI) –*hazard ratio* en inglés– crudo y

ajustado con su intervalo de confianza del 95% (IC 95), para valorar la asociación entre AD durante la gestación y TEA.

Medición del resultado: la exposición a los AD (al menos una prescripción) se estableció de acuerdo al trimestre de gestación (primer trimestre: \geq de 14 semanas, segundo trimestre: de 15 a 26 semanas y tercer trimestre: $>$ de 27 semanas) y al tipo de antidepresivo (inhibidores de la recaptación de serotonina [ISRS], tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa e inhibidores de la recaptación de serotonina-norepinefrina y otros AD). Se identificaron a los niños con diagnóstico de TEA, autismo atípico, Asperger, otros trastornos generalizados del desarrollo (TGD) y TGD no especificados referidos a los servicios de salud ambulatorios u hospitalarios, de acuerdo a los criterios CIE 9, códigos 299.0, 299.1, 299.8 y 299.9 o ICD-10 códigos F84.0, F84.1, F84.5 y F84.9; respectivamente.

Resultados principales: de 145 456 recién nacidos, 4724 (3,2%) estuvieron expuestos a AD *in utero*, desarrollando TEA 46 (1%; 31 de 4200 (0,7%) en el primer trimestre y 40 de 2532 (1,6%) en el segundo y tercer trimestre) y de 140 732 niños no expuestos a AD desarrollaron TEA 1008 (0,7%). La edad media de los niños al final del seguimiento fue de $6,2 \pm 3,2$ años. El CRI ajustado para TEA para exposición a AD en el segundo y tercer trimestre fue de 1,87 (IC 95: 1,15 a 3,04). No hubo mayor riesgo durante el primer trimestre. La utilización de ISRS aumentó el riesgo (CRI: 2,17; IC 95: 1,20 a 3,93, 22 niños expuestos). El mayor riesgo persistió en un análisis restringido a casos de depresión materna (CRI 1,75; IC 95: 1,03-2,97, 29 niños expuestos). Cuando el riesgo se ajustó al diagnóstico de TEA confirmado por especialista (neurólogos o psiquiatras) el CRI no fue significativo (1,65; IC95: 0,9 a 2,22).

Conclusión: la utilización de AD, particularmente ISRS, durante el segundo y tercer trimestre del embarazo aumentan el riesgo de TEA en los niños aún después de ajustarlo por la presencia de depresión materna.

Conflictos de intereses: uno de los autores ha sido perito de parte en los litigios que involucraron AD y defectos congénitos.

Fuentes de financiación: Canadian Institutes of Health Research y Québec Training Network in Perinatal Research.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: los TEA han visto incrementada su prevalencia en los últimos años, estimándose actualmente en un 0,6%¹. Se desconoce su etiología, habiéndose sugerido la influencia de factores genéticos y ambientales. El consumo de AD durante la gestación no es un hecho infrecuente, habiéndose constatado un incremento de su uso en gestantes en países de nuestro entorno^{2,3}. Por ello es pertinente estudiar el efecto de estos fármacos sobre el feto en formación, más en concreto su relación con un posible incremento de los TEA.

Validez o rigor científico: se trata de un estudio de cohortes históricas de emplazamiento comunitario que recoge todos los nacimientos y todos los diagnósticos de TEA durante un periodo amplio de seguimiento (12 años). Tanto la exposición a los diversos tipos de AD como el diagnóstico de TEA están claramente definidos. Pese a tratarse de un estudio de cohortes históricas la calidad de los datos recogidos, incluidos en una gran base de datos de emplazamiento comunitario, hace poco probable la posibilidad de un sesgo de información. Puede decirse que en general reúne los criterios de calidad metodológica exigibles a un estudio de estas características. Sin embargo, aunque los autores realizan un análisis restringido a casos con depresión materna, el diseño no garantiza que todo el efecto encontrado se deba a los AD, ya que podría deberse en parte a un mayor riesgo familiar de trastornos psiquiátricos de los casos que han requerido AD.

Importancia clínica: el uso de AD durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se asoció a un riesgo levemente incrementado de padecer TEA, con un límite inferior del IC 95 cercano a la unidad (CRI: 1,87; IC 95: 1,15 a 3,04). Los ISRS fueron los AD que más se asociaron con incremento del riesgo de TEA (CRI: 2,17; IC 95: 1,20 a 3,93). Esta asociación no se constató para otros tipos de AD como los tricíclicos o los inhibidores de la monoamina oxidasa (MAO), aunque se ha de señalar que las gestantes que recibieron tratamiento con estos AD fueron muy escasas en comparación con las que recibieron ISRS, por lo que puede existir falta de potencia estadística para estudiar la asociación entre AD no ISRS y riesgo de TEA.

Estos resultados son consistentes con los de otros estudios publicados en la literatura médica. Sorensen et al. constataron una asociación entre consumo de ISRS y un leve aumento de la prevalencia de los TEA (CRI: 1,5; IC 95: 1,2 a 1,9) (4). Rai et al., también constataron resultados similares (*odds ratio* ajustada: 1,49; IC 95: 1,08 a 2,08).

Relación beneficios-riesgos-costes: a los seis años la reducción absoluta del riesgo (RAR) es de 0,0075¹, lo que equivale a un número necesario para dañar (NND) de 133 (1/RAR). Si este parámetro se estima de la diferencia global de riesgo de TEA (1-0,7%) el NND sería de 142. El riesgo de TEA no debe ser despreciado dada la gravedad de este conjunto de trastornos y los costes que su diagnóstico tiene a todos los niveles: emocionales y económicos para la familia, para el propio niño y para el sistema sanitario. Es por ello preciso reducir la prescripción de estos fármacos solo a aquellas gestantes que realmente los precisen.

Aplicabilidad en la práctica clínica: es fundamental delimitar muy bien qué gestantes precisan realmente de AD durante el embarazo. Es alarmante el aumento que estos medicamentos han experimentado en los últimos años, especialmente entre embarazadas^{2,3}, sugiriendo que muchas personas están consumiendo AD sin precisarlos realmente. Solo aquellas gestantes que realmente estén diagnosticadas de un trastorno psiquiátrico que no mejore con psicoterapia

deberían tomar AD, siendo por ello fundamental realizar un correcto diagnóstico del mismo.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos del Espectro Autista en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Trastornos del Espectro Autista en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS N.º 2007/5-3 [consultado el 30/05/2016]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_462_Autismo_Lain_Entr_compl.pdf
2. Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M, Broedbaek K, Andersen NL, Torp-Pedersen C, *et al.* Prevalence of antidepressant use during pregnancy in Denmark, a nationwide cohort study. *PLoS One.* 2013;8:e63034.
3. Bérard A, Sheehy O, Damase-Michel C, Crespín S. Paroxetine use during pregnancy and perinatal outcomes including types of cardiac malformations in Quebec and France: a short communication. *Curr Drug Saf.* 2012;7:207-10.
4. Sørensen MJ, Grønberg TK, Christensen J, Parner ET, Vestergaard M, Schendel D, *et al.* Antidepressant exposure in pregnancy and risk of autism spectrum disorders. *Clin Epidemiol.* 2013;5:449-59.
5. Rai D, Lee BK, Dalman C, Golding J, Lewis G, Magnusson C. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case-control study. *BMJ.* 2013;346:f2059.