

Nancy C. Colimón Ardila
Jorge Téllez-Vargas

¿Cuándo prescribir los antidepresivos en el embarazo?

- Depresión y embarazo
- Adherencia al tratamiento
- Teratogénesis
- Estrategias terapéuticas
- Corolario

LA DEPRESIÓN es reconocida como una de las enfermedades mentales con mayor prevalencia y las mujeres la padecen con el doble de frecuencia que los hombres.

De otro lado, la aparición de los episodios depresivos ya sean mono o bipolares, es más frecuente en la segunda y tercera décadas de la vida, décadas en que se presenta el mayor número de embarazos, razón por la cual el riesgo de desarrollar depresión durante el embarazo es muy alto, con una prevalencia que se calcula en un 8-10% de trastornos depresivos durante la gestación. JESSE y colaboradores aplicaron una prueba de tamizaje a 128 mujeres embarazadas y encontraron que 27% presentaban síntomas depresivos, pero otros autores consideran que estos síntomas pueden afectar hasta un 70% de las mujeres embarazadas.

En los últimos años los pediatras han llamado la atención sobre la presencia de trastornos del comportamiento en niños cuyas madres padecieron episodios depresivos durante el embarazo y han hecho un llamado para que se diagnostique y se trate adecuadamente a las gestantes deprimidas.

En el presente capítulo revisaremos los aspectos clínicos y terapéuticos de la depresión en el embarazo y sus implicaciones en el comportamiento del recién nacido.

DEPRESIÓN Y EMBARAZO

Las crisis depresivas se presentan como un episodio que hace eclosión por primera vez durante el embarazo o como un nuevo episodio de recurrencia o recaída clínica.

El riesgo de reactivación de la depresión en mujeres que han padecido depresión y se encuentran eutímicas al momento de iniciar el embarazo es muy alto. El riesgo de recaída se calcula en 75%, de los cuales un 57% de los casos se presentan en el primer trimestre.

En el estudio de COHEN y colaboradores se observó que el 42% de las pacientes que habían suspendido el tratamiento antidepressivo antes de iniciar el embarazo, presenta reactivación de los síntomas depresivos, razón por la cual fue preciso reiniciar la medicación antidepressiva durante el embarazo, la mitad de ellas durante el primer trimestre. Los autores identificaron como factores de riesgo para la reactivación del cuadro de-

presivo: la duración de los episodios previos, el grado de alteración funcional y los antecedentes de intentos de suicidio.

Como lo observó COHEN, en un buen número de pacientes es necesario reiniciar la medicación antidepressiva debido a la aparición del síndrome de discontinuación que es más frecuente cuando se prescriben antidepressivos noradrenérgicos o fármacos de vida media corta.

Las madres gestantes con depresión o ansiedad, comparadas con el grupo control, consultan con mayor frecuencia a su ginecólogo por síntomas como náuseas o vómitos y temores sobre el desarrollo del bebé y la presencia de contracciones uterinas. En este grupo, ANDERSSON y colaboradores observaron que con mayor frecuencia se realizan cesáreas programadas y se administra analgesia epidural.

El diagnóstico de depresión en el embarazo puede estar enmascarado por las reacciones de adaptación de la mujer al nuevo estado. Algunos síntomas que son criterio para el diagnóstico de episodio depresivo, de acuerdo con el DSM-IV, como los cambios en el peso, trastornos en el sueño, fatiga y dificultades de concentración, son síntomas que se observan con frecuencia en un embarazo normal y pueden no ser valorados adecuadamente por el clínico.

Algunos autores postulan que el embarazo y el puerperio por sí mismos aumentan el riesgo de presentación de trastornos depresivos debido a las variaciones hormonales y la susceptibilidad emocional de algunas mujeres frente a cambios ambientales, dificultades con la pareja o estresores psicosociales como pobre soporte familiar, eventos vitales negativos y dificultades económicas. Algunos estudios han mostrado que variables demográficas como bajo nivel de escolaridad, bajo nivel socioeconómico, la crianza de otros hijos pequeños y la dedicación exclusiva al hogar son factores de riesgo para la aparición de la enfermedad depresiva durante la gestación.

Se ha observado mayor frecuencia de desenlaces desfavorables del embarazo y complicaciones en los recién nacidos producto de madres deprimidas, tales como mayor necesidad de analgesia epidural, abortos espontáneos en mujeres con pérdidas previas, bajo peso al nacer y mayor número de hospitalizaciones en unidades de cuidado neonatal. El bajo peso al nacer está relacionado con la disfunción del eje hipotálamo-hipófisis-

adrenal (HPA) como resultado de la alteración en el metabolismo de la glucosa y el aumento de las concentraciones de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) que incrementan la contractilidad del miometrio y aumentan el riesgo de parto pretérmino.

Además, la depresión ocasiona inapetencia, baja ingesta de alimentos, inasistencia a controles prenatales, aumento del consumo de alcohol y cigarrillo, comportamientos que complican aún más, las alteraciones del eje HPA.

Se calcula que la mitad de las mujeres que presentan síntomas depresivos durante el embarazo permanecen deprimidas después del parto con un franco aumento del riesgo de suicidio, que puede alcanzar un 20%. Además, las mujeres deprimidas en el puerperio presentan dificultad para desarrollar el vínculo madre-hijo en forma adecuada, con las implicaciones psicosociales que esto significa en el desarrollo y maduración del neonato.

Frente a estos hechos resulta lógico pensar que los síntomas depresivos del embarazo deben ser tratados en forma adecuada e inclusive, que es necesaria la prescripción de antidepresivos, para disminuir el sufrimiento de la madre, impedir las alteraciones funcionales del eje HPA del neonato y prevenir las alteraciones del comportamiento y en el afrontamiento del estrés exhibidas en la infancia.

ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Los estudios de seguimiento a pacientes con depresión han puesto de manifiesto la escasa adherencia al tratamiento y la frecuencia con que se suspenden los tratamientos por el temor a depender de las medicaciones. Durante la gestación la adherencia al tratamiento está influenciada por los temores que la gestante, la familia y el equipo médico albergan sobre el potencial teratogénico de los antidepresivos.

EINARSON y colaboradores en un estudio de adherencia a tratamientos farmacológicos durante el embarazo en el que compararon un grupo de pacientes en tratamiento regular con antidepresivos, con dos grupos control en tratamiento con medicamentos no psiquiátricos, uno de ellos con tratamiento prolongado, encontraron el mayor número de deserciones en el grupo de las madres a quienes se les prescribió antidepresivos (15%) y comparados con el 3.8% en el grupo control con tratamiento prolongado

y 1.2% en el tercer grupo. Las madres encuestadas por el autor confesaron haber descontinuado el tratamiento por el temor a la teratogénesis que pudiera ocasionar el fármaco.

Con frecuencia la intensidad del cuadro depresivo y el trastorno cognoscitivo que produce en la futura madre le impiden asumir a cabalidad el tratamiento prescrito, olvidando dosis, tomando dosis inadecuadas o no asistiendo a los controles programados, pero en otros casos, ante el compromiso cognoscitivo son los familiares quienes deciden descontinuar el tratamiento y ensayar otras alternativas terapéuticas e, incluso, en algunos casos, no proveer ninguna estrategia terapéutica.

En cualquier caso el apoyo de la familia es indispensable y definitivo para el tratamiento adecuado. Además, es necesario por las consideraciones éticas y legales, para afianzar la participación de la paciente y de su red de apoyo primaria, que los familiares más cercanos sean informados sobre los riesgos que implica para la madre y el niño el no tratar adecuadamente el cuadro depresivo, para que de esta manera el esposo o los padres participen con la firma de un consentimiento informado para la prescripción de medicaciones antidepresivas o ansiolíticas durante el embarazo o la lactancia.

TERATOGENESIS

La administración de un medicamento que cruza la barrera placentaria tiene un riesgo variable de producir malformaciones congénitas (teratogenicidad), toxicidad neonatal o cambios comportamentales en el recién nacido (teratogenicidad comportamental).

Los antidepresivos por su bajo peso molecular cruzan la barrera placentaria y han sido detectados en sangre venosa del cordón umbilical al momento del nacimiento. La mayoría de los autores coinciden en observar que los hijos de madres deprimidas tratadas con antidepresivos durante el embarazo no presentan diferencias comportamentales significativas comparados con los hijos de madres no deprimidas o que no recibieron medicaciones antidepresivas.

BENNET y colaboradores al revisar las bases de datos desde 1966 hasta febrero de 2003 encontraron 714 artículos relacionados con depresión en el embarazo de los cuales solamente 21 cumplían con los criterios

epidemiológicos y su publicación era posterior al año 2000. Entre los errores de diseño que detectaron los investigadores se incluye: medida inapropiada de desenlace, diagnóstico inexacto, fallas en la selección de la población, dudas acerca de la adherencia al tratamiento y confusión por los efectos del abuso de sustancias y cigarrillo y el uso de otras medicaciones no psiquiátricas durante la gestación.

Teratogénesis

Se considera que un fármaco es teratogénico cuando aumenta el riesgo de producir malformaciones por encima del riesgo esperado para la población general, que en Estados Unidos se estima entre 2-4 y 7-10% para malformaciones menores.

La FDA clasifica los fármacos según su riesgo de teratogénesis en las siguientes categorías:

- A: Los estudios controlados no mostraron riesgos para el ser humano.
- B: No hay evidencia de riesgo en humanos.
- C: No se pueden descartar los riesgos.
- D: Existe evidencia de riesgos.
- E: Su empleo está contraindicado durante el embarazo.

Por razones éticas y metodológicas no es posible diseñar estudios para comprobar en forma fehaciente la teratogenicidad de las medicaciones psicotrópicas, razón por la cual ninguna medicación utilizada en el tratamiento de los trastornos afectivos o psicóticos está incluida en la categoría "A". Aunque el consenso del cuerpo médico sugiere evitar la prescripción de psicofármacos durante el embarazo, la alta frecuencia de recaídas clínicas de los cuadros depresivos durante el embarazo ha hecho indispensable e inaplazable la prescripción de antidepresivos, una vez sopesado el riesgo-beneficio para la díada madre-feto.

Los estudios de seguimiento de caso, que en algunos casos supera la cifra de dos mil embarazos, han puesto de presente que los antidepresivos, con algunas excepciones, pertenecen a la categoría "B", lo cual quiere

decir que no hay evidencia clínica que su prescripción produzca malformaciones comparados con el riesgo observado en la población general.

En la categoría "C" se incluyen la maprotilina por riesgo que posee de producir hipertensión arterial y convulsiones en la madre y la clomipramina porque puede desencadenar taquiarritmias y retención urinaria.

Los datos actuales no son concluyentes sobre el potencial teratogénico de la fluvoxamina.

Los antidepresivos duales y el bupropión se encuentran clasificados en categoría de riesgo "B" pero la experiencia clínica no es suficiente para recomendar su uso durante el embarazo.

Los diferentes estudios coinciden al observar que ni la fluoxetina, ni otros ISRS, presentan un riesgo mayor de teratogenicidad, aunque se ha observado una mayor frecuencia de abortos, partos prematuros y bajo peso al nacer, cuando se emplearon dosis superiores a las terapéuticas en animales de experimentación.

La administración de sobredosis de sertralina, paroxetina o citalopran, produce malformaciones cardiovasculares y óseas, y bajo peso en animales de experimentación.

Toxicidad neonatal

La toxicidad neonatal o síndrome perinatal incluye los síntomas producidos por el fármaco en el recién nacido, cuando el fármaco se ha utilizado durante el embarazo o durante el período del parto. Los síntomas con frecuencia son de corta duración, ya se trate del síndrome de abstinencia o del síndrome serotoninérgico.

Sin duda, la fluoxetina es el antidepresivo más prescrito para el tratamiento de los episodios depresivos en el embarazo y lógicamente es el más estudiado en lo que se refiere a teratogenicidad y cambios comportamentales en el posparto.

La sertralina, la paroxetina y el citalopram pueden producir tremor, inquietud e hiperreflexia en el recién nacido y la paroxetina puede desencadenar un síndrome de discontinuación en el neonato. Algunos estudios muestran que cuando se prescriben estos antidepresivos después de la semana 25 de gestación se aumenta el riesgo de parto prematuro hasta en 14%.

En el estudio de KARI y colaboradores (2003) en mujeres gestantes a quienes se les prescribió citalopram o fluoxetina se observó la presencia de al menos un síntoma del síndrome serotoninérgico durante los primeros cuatro días de vida extrauterina, en el 80% de los casos; la intensidad del cuadro clínico estuvo relacionada positivamente con los niveles más bajos de 5HAA en la sangre venosa del cordón. Los autores no encontraron diferencias para los metabolitos de noradrenalina y dopamina pero sí niveles más bajos de prolactina en el grupo de neonatos que presentaron distress respiratorio.

En general, los recién nacidos que han sido expuestos *in utero* a ISRS presentan más sueño REM y tremor lo que sugiere una mayor actividad serotoninérgica cerebral, síntomas que desaparecen en las primeras semanas de vida extrauterina.

Teratogenicidad comportamental

Las secuelas comportamentales posnatales o teratogenicidad comportamental comprende las alteraciones del comportamiento a corto o largo plazo relacionadas con la exposición a medicamentos *in utero*.

El estudio de NULMAN y colaboradores es un seguimiento durante 86 meses a 80 niños cuyas madres recibieron fluoxetina durante el embarazo. Los investigadores no encontraron diferencias en los valores del coeficiente intelectual, desarrollo del lenguaje o alteraciones en el comportamiento entre los niños estudiados y el grupo control. El autor ha realizado seguimientos hasta los 7 años con similares resultados.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

El abordaje terapéutico de los cuadros depresivos que hacen eclosión por primera vez o se reactivan durante el embarazo requiere de las siguientes estrategias terapéuticas:

- Realizar un diagnóstico preciso de los síntomas depresivos y valorar el riesgo de suicidio y la intensidad de los síntomas psicóticos.
- Evaluar la respuesta previa a las estrategias farmacológicas y no farmacológicas de los episodios depresivos previos e identificar los factores psicosociales relacionados con el episodio actual.

-
- Indagar por los antecedentes de malformaciones o trastornos mentales en las familias de la paciente y su cónyuge.
 - Indagar por la presencia de entidades como diabetes, hipertensión arterial, enfermedades autoinmunes y cualquier otro factor que incremente el riesgo del embarazo actual.
 - Indagar por abuso de alcohol y cigarrillo, que son frecuentes en los pacientes con depresión, pero que por sí solos ocasionan alteraciones en el neonato, como bajo peso al nacer.
 - Evaluar el grado de funcionamiento y madurez de la relación de la paciente con su esposo y su núcleo familiar y la forma como la familia entiende el episodio depresivo y su relación con el embarazo.
 - Evaluar con el ginecólogo y el obstetra la evolución del embarazo y los resultados de los exámenes paraclínicos: ecografías, amniocentesis, etc.
 - Si los síntomas depresivos son leves es preciso emplear estrategias no farmacológicas, como psicoterapia, técnicas de relajación, técnicas de afrontamiento del estrés, luminoterapia, etc.
 - El clínico debe asesorar y plantear opciones reales a las mujeres que toman antidepresivos en forma regular y desean concebir, o cuando se presenta un embarazo no planeado durante el tratamiento farmacológico, o en mujeres eutímicas sin tratamiento farmacológico pero que poseen un alto riesgo de reactivación del cuadro depresivo durante un embarazo.
 - La prescripción de antidepresivos está indicada en los casos severos, o cuando existe alto riesgo de recaída o suicidio, o comorbilidad con abuso de alcohol o sustancias psicotrópicas ilegales, o falta de interés de la madre en los cuidados prenatales o cuando la depresión origina un bajo aporte nutricional.
 - Si es necesaria la prescripción de antidepresivos se debe informar a la paciente y a su cónyuge o sus familiares más cercanos sobre los riesgos

que implica la prescripción del antidepresivo y los riesgos que corren la madre y su hijo si no se trata en forma adecuada el episodio depresivo.

- El consentimiento informado debe ser suscrito por la futura madre y su cónyuge o familiar más cercano.
- Es preciso conformar un equipo médico con el obstetra y el neonatólogo para planear las estrategias terapéuticas que deben llevarse a cabo durante el embarazo, el parto y el puerperio.
- Los estudios clínicos han mostrado que los ISRS son seguros durante el embarazo y producen escasos síntomas de interrupción o de toxicidad neonatal. Los antidepresivos tricíclicos poseen una eficacia clínica similar a los ISRS pero presentan efectos adversos como hipotensión ortostática y aumento de la frecuencia cardiaca que pueden resultar deletéreos para la salud de la madre o del recién nacido.
- Se debe prescribir el antidepresivo que se considere más seguro, en monoterapia, a las dosis mínimas efectivas.
- Para evitar el síndrome de discontinuación en el neonato es recomendable disminuir progresivamente las dosis del antidepresivo en los días cercanos al parto. La dosis se reajusta una vez se produce el parto para disminuir los riesgos de suicidio, que se incrementan durante el puerperio.
- Se deberá evaluar el riesgo-beneficio de la lactancia, porque los antidepresivos se excretan por la leche materna.
- La TECAR se reserva para casos severos con psicosis.

COROLARIO

La historia natural y alta prevalencia de depresión en el embarazo plantean varios dilemas al clínico, quien debe sopesar los riesgos de no tratar una depresión que amenaza la integridad de la díada madre-hijo y los riesgos de teratogenicidad o toxicidad neonatal que pueden ocasionar los antidepresivos.

La evidencia clínica actual no permite concluir que los antidepresivos utilizados en el embarazo sean totalmente seguros pero sí avala su pres-

cripción, sin mayores consecuencias, en los dos últimos trimestres del embarazo.

Por tratarse de una situación compleja, desde el punto de vista clínico y familiar, el abordaje terapéutico de la depresión en el embarazo debe hacerse con un equipo multidisciplinario que incluye al psiquiatra, al obstetra y al neonatólogo, cuya función es evaluar en forma adecuada la evolución del embarazo, la salud de la madre y del recién nacido y brindar el apoyo y la asesoría necesarias a la paciente, a su cónyuge y a su familia.

LECTURAS SELECCIONADAS

ALTSHULER LL, COHEN LS, MOLINE ML.

Treatment of depression in women: a summary of the expert consensus guidelines. *J Psychiatric Practice* 2001; 7: 185-208.

ANDERSSON L, SUNDSTROM-POROMAA I, WULFF M, ASTROM M, BIXO M.

Implications of antenatal depression and anxiety for obstetric outcome. *Obstet Gynecol* 2004; 104(3): 467-76.

AUTUMN LH, AQUILA JB.

The fetus and maternal depression: implications for antenatal treatment guidelines. *Clin Obst and Gynecol* 2004; 47(3): 535-46.

BENNETT HA, EINARSON A.

Prevalence of depression during pregnancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2004; 103:698-709.

CHUNG TKH, LAU TS.

Ante partum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosomatic Medicine* 2001; 63: 830-4.

COHEN LS, ALTSHULER LL, *et al.*

Reintroduction of antidepressant therapy across pregnancy in women who previously discontinued treatment. *Psychother Psychosom* 2004; 73(4): 255-8.

COMMITTEE ON DRUGS, WARD R, CHAIRPERSON.

Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000; 105: 880-887.

COVERDALE JH, CHERVENAK FA.

Ethically justified clinically comprehensive guidelines for the management of the depressed pregnant patient. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 169-73.

EINARSON A, BONARI L, KOREN G.

Pregnancy and antidepressant counseling. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 2137.

GOTLIB IH, WHIFFEN VE, MOUNT JH.

Prevalence rates and demographic characteristics associated with depression in pregnancy and the postpartum. *J Consulting and Clinical Psychology* 1989; 57(2): 269-74.

GUPTA S; MASAND P, RANGWANI S.

Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and lactation. *Obst Gynecol Survey* 1998; 53(12): 733-6.

HALLBERG P, SJÖBLOM V.

The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast-feeding: A review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 59-73.

HOWARD LM, HOFFBRAND S, HENSHAW C, BOATH L, BRADLEY E.

Antidepressant prevention of postnatal depression. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 2. Art. No.: CD004363.pub2. DOI: 10.1002/14651858.CD004363.pub2.

JABLENSKY AV, MORGAN MV.

Pregnancy, delivery and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders. *Am J Psychiatry* 2005; 162: 79-91.

JESSE E, GRAHAM M.

Are you often sad and depressed?: brief measures to identify women at risk for depression in pregnancy. *American Journal of Maternal Child Nursing* 2005; 30(1): 40-45.

KALLEN B.

Neonate characteristics after maternal use of antidepressants in late pregnancy. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158(4): 307-8.

KARI L, HEIKKINENEN T.

Effects of exposure to selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy on serotonergic symptoms in newborns and cord blood monoamine and prolactin concentrations. *Arch Gen Psych* 2003; 60: 720-76.

KULIN N A, PASTUSZAK A, SAGE SR.

Pregnancy outcome following maternal use of the new selective serotonin reuptake inhibitors: a prospective controlled multicenter study. *J Am Med Assoc* 1998; 279: 609-10.

LARSSON C, SYDSJÖ G, JOSEFSSON A.

Health, sociodemographic data and pregnancy outcome in women with antepartum depressive symptoms. *Obstet Gynecol* 2004; 104: 459-66.

MEGAN D, WALKER EA.

Depressive disorders during pregnancy and postpartum. 1997; 76 (Suppl 167) 49.

NULMAN I, ROVET J, STEWART D, WOLPIN J, GARDNER HA, THEIS J, et al.

Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *New Engl J Med* 1997; 336: 258-62.

PHILIP RK, LOFTUS BG.

Neonatal adverse effects and treatment of depression in pregnancy. *Acta Obst Gynecol Scan* 1997; Supplement. 76:67:49.

RITTER C, HOBFOLL SE, LAVIN J, CAMERON R.

Stress, psychosocial resources and depressive symptomatology during pregnancy in low-Income, Inner-City women. *Health Psychology* 2000; 19(6): 576-8.

SEGUIN L, POTVIN L.

Chronic stressors, social support and depression during pregnancy. *Obstet Gynecol* 1995; 85: 853-9.

WISNER K, ZARIN D, *et al.*

Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000; 157(12): 1933-40.

ZESKIND PS, STEPHENS LE.

Maternal selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and newborn neurobehavior. *Pediatrics* 2004; 113: 368-75.

