

Uso de nuevos antidepresivos en el embarazo y el riesgo de malformaciones congénitas

New antidepressants in pregnancy and the risk of congenital malformations

La depresión es uno de los problemas psiquiátricos más comunes. El riesgo acumulativo de padecer un trastorno depresivo mayor para los adultos es del 6% y las cifras son mayores para las mujeres. La depresión posparto es un cuadro bien conocido, pero la que surge durante el embarazo ha sido menos analizada; su prevalencia oscila en 4-18% y el primer trimestre es el período de mayor vulnerabilidad. Por otra parte, se han comunicado síntomas depresivos en un 8-40% de las mujeres embarazadas.¹

La depresión materna no tratada se ha asociado a resultados reproductivos y perinatales adversos: abortos, restricción del crecimiento fetal, parto prematuro, irritabilidad neonatal, menor expresividad facial y atención. El número de investigaciones sobre el efecto de la depresión materna sobre el desarrollo de los niños a largo plazo es aún menor, pero también se han descrito algunos problemas, como trastornos de conducta, requerimiento de tratamiento psiquiátrico y mayor tendencia al suicidio.¹

Hasta hace poco, los antidepresivos eran considerados relativamente seguros durante el embarazo.

En el año 2005, el laboratorio GlaxoSmithKline emitió un informe sobre la posibilidad de que la paroxetina (uno de los inhibidores de la recaptación de serotonina [IRS] más utilizados) aumentara el riesgo de malformaciones congénitas cardíacas (defectos septales auriculares y ventriculares) de 1,5-2 veces. Como consecuencia de este informe, la FDA (Administración de Alimentos y Drogas de los EE. UU.) cambió el rótulo del fármaco de la categoría C a la D. Un metaanálisis posterior del mismo laboratorio confirmó la asociación comunicada.² Posteriormente, en 2007, dos estudios grandes, de casos y controles,^{3,4} examinaron el posible efecto teratogénico de los IRS durante el primer trimestre del embarazo, sin encontrar asociaciones significativas entre la tasa global de defectos congénitos, ni de los cardíacos en particular. Sin embargo, en uno de los estudios se halló una asociación entre el uso de IRS (particularmente paroxetina) y anencefalia, craniosinostosis y onfalocelo; hallazgos que no fueron confirmados en otros estudios. El otro estudio detectó una asociación con defectos del tracto de salida ventricular derecho (paroxetina) y defectos septales ventriculares (sertralina).

En contra de esa asociación se han publicado un metaanálisis⁵ y dos estudios sobre antidepresivos como grupo, investigaciones que incluyeron 4500 pacientes.^{6,7}

En 2009, en un estudio poblacional realizado sobre diferentes registros vinculados en Dinamarca, Henning-Pedersen y cols.⁸ evaluaron la asociación entre la prescripción de IRS y malformaciones congénitas en 496 881 nacidos vivos de embarazos únicos. La prescripción y venta de los fármacos se emplearon como sustitutos para estimar la exposición. Los IRS no se asociaron con un aumento global de malformaciones, pero se observó un incremento de los defectos cardíacos septales (OR 1,99, IC95% 1,13-3,53). Analizado cada IRS, esa asociación se observó para la sertralina (OR 3,25, IC95% 1,21-8,75), el citalopram (OR 2,52, IC95% 1,04-6,10) y para la prescripción y venta de más de un IRS (OR 4,70, IC95% 1,74-12,7). El aumento absoluto en la prevalencia de los defectos septales fue bajo (0,5% en los no expuestos contra 0,9% en los expuestos a un IRS y 2,1% en los expuestos a más de un IRS). Sin embargo, a diferencia de estudios anteriores, no se halló asociación entre el uso de paroxetina y los defectos cardíacos.

Uno de los principios fundamentales de la teratología es que las exposiciones teratogénicas inducen patrones específicos de malformaciones y no un aumento en la incidencia global de cada defecto; esperaríamos por tanto, que la exposición a las drogas IRS diera resultados similares en los diferentes estudios.

Algunas de las inconsistencias se pueden explicar por diferencias metodológicas entre las investigaciones. Los problemas más frecuentes son: el escaso poder (pequeño número de expuestos) para encontrar diferencias estadísticamente significativas, inadecuado control por confundidores (enfermedad que lleva a la indicación, consumo de drogas ilícitas, alcohol, tabaco u otros medicamentos, etc.); sesgo de detección (las mujeres con algún problema y sus recién nacidos son seguidos más exhaustivamente), sesgo de evaluación (la evaluación de los casos y controles no es realizada de la misma manera). Otro problema es que algunos hallazgos aparecen después de más de 40 pruebas estadísticas, aumentando las posibilidades de que sean hallazgos debidos al azar.

Hasta la fecha podríamos afirmar que:

1. si existiera un aumento de riesgo para las malformaciones congénitas de este grupo de drogas, ese riesgo absoluto individual es muy bajo;
2. que en caso de existir ese riesgo, no hay un IRS más seguro que otro, ya que todas las drogas de este tipo han sido asociadas con un aumento de riesgo de malformaciones en algún estudio.

Aunque los estudios e investigaciones sobre IRS y resultados perinatales son abundantes, ninguno aporta respuestas definitivas para las preguntas que surgen en la práctica clínica.

En agosto 2009, el Colegio Estadounidense de Obstetricia y Ginecología y la Asociación Estadounidense de Psiquiatría,⁹ emitieron una recomendación conjunta sobre el tratamiento de la depresión durante el embarazo. En ella indicaron que las mujeres con un trastorno depresivo importante que planean un embarazo o que están embarazadas pueden continuar su tratamiento farmacológico. Es interesante llamar la atención que cuatro de nueve autores de esta recomendación declaran conflictos de interés por recibir subsidios o trabajar para la industria productora de estos fármacos.

Durante muchos años, la participación de mujeres en edad reproductiva en ensayos clínicos estuvo prohibida. Estudios realizados en la década de 1990 mostraron que menos del 50% de los fármacos disponibles en el mercado habían sido probados en mujeres. Como consecuencia de ello, las mujeres están en riesgo de subtratamiento o sobretreatmento por la extrapolación de estudios realizados sólo en hombres.

Hoy se sabe que fármacos como el acetaminofeno, el analgésico más consumido por las embarazadas, se elimina del cuerpo de la mujer a una tasa del 60% de la tasa de eliminación del hombre; o que el diazepam, consumido por cerca de 2 millones de mujeres estadounidenses al año, para trastornos como la ansiedad, contracturas o epilepsia, nunca fue probado en ensayos aleatorizados en mujeres.

Surge entonces la pregunta de si hay lugar para realizar ensayos clínicos controlados en mujeres embarazadas. Para ello McCullough, Coverdale y Chervenak¹⁰ proponen un marco para analizar si existe equiponderación clínica. Para ello se deben cumplir cuatro requisitos:

1. en los estudios preliminares (fases 1 y 2), la medicación tiene que haber demostrado eficacia en la prevención de secuelas graves, de importancia e irreversibles para la enfermedad;
2. en esos estudios no debe haber casos docu-

mentados de mortalidad o daño grave e irreversible del sistema nervioso central u otro sistema vital del feto o neonato;

3. en esos estudios preliminares no se deben haber documentado casos de mortalidad o daño grave e irreversible del sistema nervioso central u otro sistema vital de la madre; y
4. esos estudios deben haber comunicado ningún riesgo o muy bajo riesgo de lesión leve al feto o neonato.

Frente a estos requisitos, en el caso de la depresión, que habría evidencia de alguna eficacia sobre los síntomas, aunque con un importante y creciente efecto placebo; sin embargo, ninguno de los estudios ha examinado la reducción de la tasa de suicidio; la evidencia respecto a la teratogenicidad es conflictiva; y las complicaciones neonatales serían transitorias.

En este marco, la respuesta parece ser afirmativa, ya que existen pocas evidencias de beneficios y muy confusas y controvertidas evidencias de daño.

La decisión de iniciar o continuar una medicación antidepresiva durante el embarazo debe ser el resultado de la colaboración entre el médico obstetra, el psiquiatra y la paciente; fundamentalmente, porque no hay una respuesta universal para todas las mujeres. Los datos que asocian al uso de IRS durante el primer trimestre con malformaciones cardíacas son controvertidos, pero también lo es la evidencia respecto de la eficacia de los fármacos.

En este escenario corresponde preguntarse cuáles son las situaciones en las cuales retirar la medicación podría causar daños graves. Sería el caso de aquellas mujeres con depresión grave caracterizada por tentativas del suicidio, incapacidad funcional o pérdida de peso intensa, o con riesgo de recurrencia elevado.

El asesoramiento sobre los posibles riesgos y ventajas, y las opciones de tratamiento, el consentimiento y la toma de decisiones conjuntas entre la mujer, el obstetra y el psiquiatra, son los pilares para delinear la estrategia de tratamiento más apropiada y aceptable. ■

Dr. Gustavo Izbizky y Dr. Lucas Otaño
Servicio de Obstetricia.
Hospital Italiano de Buenos Aires

BIBLIOGRAFÍA

1. Gaynes BN, Gavin N, Meltzer-Brody S, Lohr KN, et al. Perinatal depression: prevalence, screening, accuracy and screening outcomes. *Evid Rep Technol Assess* 2005;(119):1-97.
2. Paroxetine. Study N° WEUSRTP2280. [Acceso diciembre

- 2009]. Disponible en: <http://www.gsk-clinicalstudyregister.com/files/pdf/24089.pdf>.
3. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. National birth defects prevention study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356:2684-92.
 4. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, et al. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356:2675-83.
 5. Einarson TR, Einarson A. Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoevidenciol Drug Saf* 2005;14:823-7.
 6. Wen SW, Yang Q, Garner P, Fraser W, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors and adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 2006;194:961-6.
 7. Malm H, Klaukka T, Neuvonen PJ. Risks associated with selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2005;106:1289-96.
 8. Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M, Olsen J, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BJM* 2009;339:b3569.
 9. Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE, Oberlander TF, et al. The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists. *Obstet Gynecol* 2009;114:703-13.
 10. McCullough L, Coverdale J, Chervenak F. A comprehensive ethical framework for responsibly designing and conducting pharmacologic research that involves pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:901-7.

Plagio en las publicaciones científicas

Plagiarism in scientific publications

La conducta ética es esencial en todos los aspectos de la profesión médica: asistencia, docencia e investigación. En la investigación particularmente, el último medio siglo ha visto incrementar tanto las normas que la regulan y guían por un camino ético,^{1,2} como la atención que la comunidad científica ha puesto en ello.

En ese escenario, el concepto suele restringirse a la protección de los sujetos de estudio, pero incluso sin ponerlos en riesgo existe otra alternativa de conducta reprochable en la investigación: la relacionada con la publicación de sus resultados.

Entre todos los componentes del compromiso ético que guía la conducta académica es posible que la veracidad sea el más importante. En el punto que nos ocupa, en definitiva, cada informe de una investigación original es una "declaración jurada" del investigador. Confiamos en que el investigador haya incorporado "n" pacientes, haya obtenido su consentimiento informado, los haya asignado aleatoriamente a cada rama de tratamiento, haya medido lo que buscaba y, finalmente, exprese los verdaderos resultados obtenidos.

No es preciso llegar a fraguar completamente una investigación, como en el famoso caso Fides,³ de igual manera se incurre en este tipo de fraude al cometer plagio.⁴

Sin embargo, aunque la Real Academia Española define plagio como la "acción y efecto de copiar una obra", no siempre es fácil determinarlo en la bibliografía científica.

¿Cuál es el límite entre "tomar algunas ideas"

y el plagio? Es indudable que cuando el texto corresponde exactamente a otro artículo o se utilizan las mismas imágenes, estamos frente a un plagio.

Pero existen casos no tan claros. Debemos reconocer que en cada disciplina existen maneras más correctas de decir las cosas. A modo de ejemplo, quienes lean artículos sobre infecciones respiratorias en pediatría verán que, la enorme mayoría, comienza con una frase similar a "Las infecciones respiratorias agudas son importante causa de morbimortalidad infantil en el mundo...". Es indudable que, aun tratando de ser originales, pocas frases sitúan de manera tan contundente en la magnitud del problema.

Lo mismo ocurre con las secciones de "Métodos" y "Resultados". ¿De cuántas maneras se puede decir que se utilizó la prueba t para muestras apareadas? ¿Cuán originales podemos ser al describir la frecuencia de nuestros hallazgos? ¿Se puede ser muy creativo para expresar los valores de significación de una asociación? Y aun en la sección "Discusión", ¿Cuán originales podemos ser en la redacción de la comparación de nuestros resultados con trabajos anteriores?

A pesar de las dificultades mencionadas para reconocer en algunas oportunidades la existencia de plagio, cuando éste es establecido la comunidad científica lo considera un hecho absolutamente censurable.

Es casi seguro que el fenómeno del plagio exista desde tiempos inmemoriales, pero es muy posible que la revolución que sufrió el campo