

Maternal Selective Serotonin Reuptake Inhibitor Use and Neurologic Effects on the Neonate

Deborah S. Bondi, PharmD,* Owais A. Khan, MD, MPH,[†] Joseph Hageman, MD[‡]

**Neonatal Intensive Care Unit, Department of Pharmacy Services, University of Chicago Medicine, Comer Children's Hospital, Chicago, IL.*

[†]Pediatric Medical Group, Houston, TX.

[‡]Section of Neonatology, Comer Children's Hospital, Pritzker School of Medicine, University of Chicago, Chicago, IL.

Interno Diego Peñaloza

Neo Reviews doi: 10.1542 / neo.17-7-e356



Comer Children's Hospital

Introducción

Depresión

- Tanto la enfermedad como su manejo podría complicar el bienestar del neonato
- Incidencia cercana al 15% durante embarazo
- Tratada principalmente con IRSS, los cuales actúan bloqueando 5-HTT, incrementando los niveles de serotonina en la hendidura sináptica
- Poseen la capacidad de cruzar la placenta, afectando los niveles de serotonina fetal

Evans J, Heron J, Francomb H, Oke S, Golding J. Cohort study of depressed mood during pregnancy and after childbirth. *BMJ*. 2001;323(7307):257–260

IRSS

MEDICATION	FDA-APPROVAL DATE	FDA-APPROVED USES IN ADULTS	PEAK SERUM CONCENTRATION TIMING	PROTEIN BINDING
Citalopram	1998	Depression	4 h	80%
Escitalopram	2002	Major depressive disorder; generalized anxiety disorders	5 h	56%
Fluoxetine	1987	Major depressive disorder; bipolar I disorder; obsessive-compulsive disorder; bulimia nervosa; panic disorder; premenstrual dysphoric disorder	6–8 h (IR)	95%
Fluvoxamine	1993	Obsessive-compulsive disorder	3–8 h	80%
Paroxetine	1993	Major depressive disorder; panic disorder; obsessive-compulsive disorder; social anxiety disorder; premenstrual dysphoric disorder; generalized anxiety disorder	3–8 h (IR) 6–10 h (CR)	95%–95%
Sertraline	1991	Major depressive disorder; obsessive-compulsive disorder; panic disorder; posttraumatic stress	5.5–8 h	98%

Marcadores daño cerebral

En liquido amniótico y sangre de cordón umbilical

Activin A: neuroproteína expresada secundaria a injuria neuronal aguda
¿Producido por IRSS o por depresión?

Aumento S100B: proteína biomarcadora aumentada ante uso de cocaína y alcohol, también aumentada con IRSS

Efectos neonatales

Malformaciones congénitas

- Estudio de 27.852 mujeres no expuestas a IRSS y 958 expuestas
- Expuestas a paroxetina presenta riesgo aumentado de anencefalia
- Fluoxetina riesgo aumentado de craneosinostosis
- Sertralina no presenta riesgo conocido a malformaciones congénitas
- 40% de las exposiciones era a sertralina

Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Sertraline use during pregnancy and the risk of major malformations. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(6):795.e1–795.e12

Malformación de Chiari tipo I

- Generalmente se vuelve sintomática en la etapa peri puberal
- Hidrocefalia, siringomielia, neuropatías craneales, obstrucción vascular
- Parálisis facial, disartria, debilidad, hiperreflexia.
- Riesgo de 18% en expuestas vs de 2% en no expuestas

Myles N, Newall H, Ward H, Large M. Systematic meta-analysis of individual selective serotonin reuptake inhibitor medications and congenital malformations. Aust N Z J Psychiatry. 2013;47 (11):1002–1012



Siringomielia



Síndrome de abstinencia neonatal

- Observado en uso de opiáceos, cocaína, alcohol, IRSS
- Tono muscular aumentado, temblor, rechazo alimentario, insomnio, distrés respiratorio
- La mayoría de las veces es leve y resuelve entre 2 a 6 días
- Síndrome convulsivo en 3% de los pacientes
- Tratamiento: Apego, lactancia materna, fenobarbital, benzodiazepinas

Abdel-Latif ME, Pinner J, Clews S, Cooke F, Lui K, Oei J. Effects of breast milk on the severity and outcome of neonatal abstinence syndrome among infants of drug-dependent mothers. *Pediatrics*. 2006;117(6):e1163–e1169

Score de Finnegan

- >4 abstinencia leve (22%)
- >8 abstinencia severa (3%)

CNS		Score
Cry	Highpitched, possible to soothe	2
	Highpitched, not possible to soothe	3
Sleep	Sleeps < 3 h after feed	1
	Sleeps < 2 h after feed	2
	Sleeps < 1 h after feed	3
Moro-reflex	Over active	2
	Very over active	3
Tremor	Moderate tremors disturbed	1
	Severe tremors disturbed	2
	Moderate tremors undisturbed	3
	Severe tremors undisturbed	4
	Scratch marks	1
Tone	Increased muscle tone	2
Seizures	Myoclonic jerks	3
	Generalised seizures	5
Respiratory		
Yawning	Frequent yawning >3-4/interval	1
Nose	Congested nose	1
Sneezing	>3-4 times/interval	1
	Nasal flaring	2
Tachypnea (>60/min)	No retractions	1
	With retractions	2
Gastrointestinal		
Sucking behaviour	Excessive sucking	1
Feeding	Poor feeding	2
Vomiting	Regurgitation	2
	Projectile vomiting	3
Stool	Loose	2
	Watery	3
Other symptoms		
	Sweating	1
Fever	37.2-38.2° C	1
	>38.2° C	2
Colour	Mottling	1
TOTAL SCORE		

Déficit neurocognitivo temprano

- Grupo con IRSS presentaría menor desarrollo motor y alteraciones neuroconductuales en las primeras 3 semanas de vida
- Medida con Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (NBAS)

Lundy B, Field T, Nearing G, et al. Prenatal depression effects on neonates. *Infant Behav Dev.* 1999;22:119–129

NBAS

- I. Interactive Processes
 - Alertness
 - Orientation
 - Consolability
- II. Motoric Processes
 - Motor tone
 - Activity
 - Movements
- III. Organizational Processes—State
 - Control
 - Habituation
 - State lability
 - Irritability
- IV. Organizational Processes—
 - Physical Response to Stress
 - Skin color
 - Startles
 - Tremulousness

Trastornos del espectro autista

- Trastorno del desarrollo neurológico caracterizado por dificultad en relaciones sociales y patrones de conductas estereotipados.
- Se estudio mediante un grupo de 79.221 pacientes
- IRSS durante embarazo incrementa el riesgo de TEA con un OR de 2.13
- Otros estudios desestiman su relación
- Es necesario evaluar pros y contra de discontinuar tratamiento

Croen LA, Grether JK, Yoshida CK, Odouli R, Hendrick V. Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. Arch Gen Psychiatry. 2011;68(11):1104–1112

Déficit neurocognitivo tardío

- Evidencia limitada para desaconsejar uso de IRSS
- Resultados conflictivos: afectaría desarrollo pero de manera muy leve
- CI mas bajo y menor puntaje en score de desarrollo motor hasta 40 meses

Klinger G, Frankenthal D, Merlob P, et al. Long-term outcome following selective serotonin reuptake inhibitor induced neonatal abstinence syndrome. J Perinatol. 2011;31(9):615–620

Conclusiones

- Difícil analizar depresión y uso de IRSS por separado debido a múltiples factores ambientales y comorbilidades difíciles de aislar.
- Resultados dicotómicos entre estudios
- Balance riesgo vs beneficio
- Sertralina parecería ser una de las opciones terapéuticas menos riesgosa.