



Facultad de **Medicina**

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

**Exposición prenatal a antidepresivos y
trastorno del espectro autista (TEA)**

**Prenatal Exposure to Antidepressants and
Autism Spectrum Disorder (ASD)**

Autora: Catalina Gómez Sepúlveda

Directores: Álvaro Díaz Martínez

Martina Serrano Díaz

Santander, mayo de 2025

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero agradecer sinceramente a mis tutores, Álvaro Díaz y Martina Serrano, por estar siempre disponibles cuando los he necesitado. Su manera de guiarme ha sido clave para que la realización de este TFG resultara mucho más fácil y enriquecedora.

También quiero dar las gracias a mi familia, a mis amigas y a Adri, por acompañarme a lo largo de todos estos años, por su paciencia y su apoyo incondicional, que me ayudaron a seguir avanzando, a mi ritmo, incluso en los momentos en los que todo se me hizo cuesta arriba.

Quiero hacer una mención especial también a mis amigos del Erasmus y a Solde, por hacerme sentir aún más acompañada y por enseñarme que, a veces, lo que está por llegar puede ser incluso mejor de lo que imaginabas.

Medicina ha sido, sin duda, uno de los mayores desafíos a los que me he enfrentado. Mi camino no ha sido el más recto, pero supongo que las curvas también formaban parte del aprendizaje que hoy me llevo y que difícilmente habría encontrado en otro lugar.

ÍNDICE

RESUMEN	1
ABSTRACT	1
1. INTRODUCCIÓN	2
2. OBJETIVOS	3
3. METODOLOGÍA	3
4. CAPÍTULO 1: TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)	5
4.1. Definición y características clínicas.....	5
4.2. Criterios diagnósticos (DSM-5)	6
4.3. Etiología multifactorial.....	7
4.3.1. Factores genéticos.....	7
4.3.2. Factores ambientales	8
4.3.3. Mecanismos epigenéticos	9
5. CAPÍTULO 2: NEURODESARROLLO FETAL Y SEROTONINA	9
5.1. Papel de la serotonina en la organización cerebral.....	9
6. CAPÍTULO 3: USO DE ANTIDEPRESIVOS EN EL EMBARAZO	10
6.1. Tipos más comunes: ISRS, IRSN, tricíclicos	10
6.1.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina	10
6.1.2. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina	11
6.1.3. Antidepresivos tricíclicos.....	11
6.2. Mecanismo de acción y paso placentario.....	11
6.2.1. Mecanismo de acción.....	11
6.2.2. Paso placentario	11
6.3. Prevalencia del uso en gestantes.....	13
7. DISCUSIÓN	13
8. CONCLUSIÓN	14
BIBLIOGRAFÍA	16
ANEXO I. Artículos incluidos en la revisión sistemática	19

RESUMEN

El uso de antidepresivos durante el embarazo ha aumentado notablemente en los últimos años, lo que ha generado preocupación sobre sus posibles efectos en el neurodesarrollo fetal. Una de las asociaciones más debatidas es la posible relación entre la exposición prenatal a estos fármacos y el desarrollo de trastorno del espectro autista (TEA) en la descendencia. Este trabajo consiste en una revisión sistemática de la literatura publicada entre 2020 y 2025, con el objetivo de analizar dicha relación. Se realizó una búsqueda en PubMed, Scopus y SciELO, seleccionando 20 estudios relevantes, incluidos metaanálisis, estudios de cohortes y revisiones. Los resultados indican que, si bien algunos estudios iniciales observaron una asociación, esta tiende a desaparecer al controlar adecuadamente factores de confusión como la depresión materna o variables genéticas. No se halló evidencia concluyente que respalde una relación causal entre el uso de inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN) o antidepresivos tricíclicos y el riesgo de TEA. Se concluye que el tratamiento individualizado y basado en la evidencia de los trastornos psiquiátricos maternos durante la gestación es esencial para garantizar el bienestar tanto de la madre como del feto.

Palabras clave: antidepresivos, embarazo, trastorno del espectro autista, ISRS neurodesarrollo

ABSTRACT

The use of antidepressants during pregnancy has increased significantly in recent years, raising concerns about their potential effects on fetal neurodevelopment. One of the most debated associations is the possible link between prenatal exposure to these medications and the development of autism spectrum disorder (ASD) in offspring. This paper presents a systematic review of the scientific literature published between 2020 and 2025, aiming to examine this relationship. A search was conducted in PubMed, Scopus, and SciELO, and 20 relevant studies were selected, including meta-analyses, cohort studies, and systematic reviews. The findings suggest that although some early studies reported an association, this tends to disappear when properly controlling for confounding factors such as maternal depression and genetic variables. No conclusive evidence supports a causal relationship between the use of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), serotonin and norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs), or tricyclic antidepressants and the risk of ASD. It is concluded that individualized, evidence-based treatment of maternal psychiatric disorders during pregnancy is essential to ensure the well-being of both the mother and the fetus.

Keywords: Antidepressive Agents, Pregnancy, Autistic Disorder, SSRIs, Neurodevelopment

1. INTRODUCCIÓN

Los **trastornos afectivos y de ansiedad** representan un desafío creciente en el ámbito de la salud pública, especialmente en la población femenina en edad fértil. La depresión y los trastornos de ansiedad son las condiciones psiquiátricas más frecuentes durante el embarazo, y se estima que entre un 10-20 % de las mujeres gestantes pueden presentar síntomas clínicamente significativos de una o ambas afecciones a lo largo del embarazo (Gavin et al., 2005; World Health Organization, s.f.). Estas patologías no solo comprometen la salud mental de la madre, sino que también se han relacionado con **múltiples consecuencias adversas a nivel obstétrico y neonatal**, como parto prematuro, bajo peso al nacer y dificultades en el desarrollo neurológico del feto. En casos graves, pueden incluso contribuir al suicidio materno, que constituye una de las principales causas de mortalidad en el periodo perinatal en algunos países. Además, la presencia de síntomas afectivos o ansiosos durante el embarazo puede afectar negativamente al vínculo materno-infantil y aumentar el riesgo de alteraciones en el neurodesarrollo del niño (Stein et al., 2014).

A pesar de que **las intervenciones no farmacológicas**, como la psicoterapia, son preferidas como primera línea en casos leves o moderados durante el embarazo, muchas gestantes requieren **tratamiento farmacológico** para lograr una estabilización clínica adecuada. El manejo de estos trastornos durante el embarazo requiere un equilibrio complejo entre el beneficio de tratar una enfermedad psiquiátrica activa y los posibles riesgos que ciertos fármacos podrían suponer para el feto. La prevalencia del uso de antidepresivos durante el embarazo oscila entre el 3-8 %, con una gran variabilidad geográfica y temporal. En este escenario, los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** (ISRS) se han consolidado como los fármacos de primera elección tanto para la depresión como para diversos trastornos de ansiedad en mujeres embarazadas (Molenaar et al., 2020).

El **aumento en la prescripción de psicofármacos** en los últimos años ha conllevado a una creciente preocupación por sus **posibles efectos sobre el desarrollo fetal**. Uno de los temas que ha despertado más debate en la literatura científica es la **posible asociación entre la exposición prenatal a antidepresivos y el desarrollo de trastornos del neurodesarrollo**, en particular el trastorno del espectro autista (TEA) en la descendencia.

El **TEA** es una condición del neurodesarrollo que afecta la forma en que una persona se comunica, se relaciona y percibe el entorno. Sus manifestaciones incluyen dificultades en la interacción social recíproca, en la flexibilidad de pensamiento y en la adaptación a los cambios, así como comportamientos repetitivos o intereses intensamente focalizados. Estos síntomas, que pueden variar en intensidad y presentación, suelen aparecer en la infancia y persistir a lo largo de la vida, impactando significativamente en el desarrollo personal, educativo y social del individuo afectado (APA, 2014). Aunque no se conoce de

forma exacta cuál es la causa, sí que se sabe que su **etiología es multifactorial** en la que confluyen factores genéticos, epigenéticos y ambientales, incluyendo dentro de estos últimos el posible papel de la exposición prenatal a antidepresivos (Gaona, 2024).

En este contexto clínico y epidemiológico, cobra especial relevancia la realización de **revisiones críticas y sistemáticas** que evalúen si existe una **asociación significativa** entre la **exposición prenatal a antidepresivos** y el riesgo de desarrollo de **TEA** en la descendencia. Comprender esta posible relación es esencial para garantizar un abordaje clínico equilibrado, que considere tanto la necesidad de preservar la salud mental materna como los potenciales riesgos para el desarrollo fetal, permitiendo una toma de decisiones informada y basada en la evidencia.

2. OBJETIVOS

Los **objetivos** de esta revisión sistemática serían los siguientes:

- Analizar la literatura científica actual acerca de la posible relación entre la exposición intrauterina a antidepresivos y el riesgo de autismo en la descendencia.
- Proporcionar una síntesis actualizada que pueda orientar futuras investigaciones y decisiones clínicas.

3. METODOLOGÍA

La recopilación de información de este trabajo se realizó mediante una búsqueda bibliográfica en las bases de datos **PubMed, Scopus y SciELO** entre los meses de febrero y abril de 2025. Se utilizaron descriptores procedentes del tesoro **MeSH** (Medical Subject Headings) y del **DeCS** (Descriptores en Ciencias de la Salud), junto con términos libres, combinados mediante los operadores booleanos **AND** y **OR**, adaptados a cada base de datos.

Los **principales descriptores** utilizados fueron:

- **MeSH:** Autistic Disorder, Antidepressive Agents, Pregnancy.
- **DeCS:** Trastorno del Espectro Autista, Antidepresivos, Embarazo.

Y se aplicaron los siguientes **criterios de inclusión y exclusión**:

- **Criterios de inclusión:**
 - Estudios cuyo objetivo sea evaluar la relación entre el uso de antidepresivos durante el embarazo y el riesgo de TEA en la descendencia.

- Estudios observacionales (cohortes, casos y controles, estudios transversales), revisiones científicas o metaanálisis.
- Publicaciones disponibles en inglés y/o español.
- Estudios publicados en los últimos 5 años (2020-2025)
- **Criterios de exclusión:**
 - Estudios de diseño débil: opiniones, cartas al editor, resúmenes de congresos.
 - Artículos sin acceso al texto completo.
 - Estudios realizados exclusivamente en animales.
 - Todos aquellos artículos que, una vez analizados, carecían de interés para esta revisión.

De esta manera, y una vez descartados los artículos duplicados, los resultados de la búsqueda bibliográfica fueron los que aparecen en la siguiente tabla resumen (tabla 1):

Tabla 1: Resultados de la búsqueda bibliográfica

Base de datos	Ecuación de búsqueda	Artículos seleccionados
PubMed	("Autistic Disorder"[MeSH] OR "Autism Spectrum Disorder" OR "ASD") AND ("Antidepressive Agents"[MeSH] OR "Antidepressants") AND ("Pregnancy"[MeSH] OR "Prenatal Exposure")	21 → 4
Scopus	TITLE-ABS-KEY("autism spectrum disorder" OR "ASD") AND TITLE-ABS-KEY("antidepressants") AND TITLE-ABS-KEY("pregnancy" OR "prenatal exposure")	56 → 12
SciELO	"trastorno del espectro autista" AND "antidepresivos" AND "embarazo"	1 → 0

Fuente: elaboración propia

Los 16 estudios seleccionados se revisaron en profundidad y sus principales características se presentan en el Anexo I.

4. CAPÍTULO 1: TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA (TEA)

4.1. DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El **Trastorno del Espectro Autista (TEA)**, según la quinta edición del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5) de la American Psychiatric Association (2014) se define como un trastorno del neurodesarrollo caracterizado por la presencia de **déficits persistentes en la comunicación y la interacción social** en múltiples contextos. Estos incluyen déficits de la reciprocidad social, de los comportamientos comunicativos no verbales usados para la interacción social y de las habilidades para desarrollar, mantener y entender las relaciones. Además, se requiere la presencia de **patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades**.

Esta definición integra en **un único diagnóstico** diversas entidades clínicas previamente diferenciadas en versiones anteriores del manual, como son el trastorno autista, trastorno de Asperger, el trastorno desintegrativo infantil y los trastornos generalizados del desarrollo no especificado (Martín del Valle et al., 2022).

Desde el punto de vista clínico, el TEA puede manifestarse a través de una amplia gama de signos y síntomas, cuya expresión concreta depende del nivel de desarrollo, el contexto y la intervención recibida. Entre las manifestaciones clínicas más frecuentes nos encontramos (APA, 2014):

- **Alteraciones en la interacción social:** dificultades para establecer relaciones sociales recíprocas, interpretar normas sociales implícitas o responder adecuadamente a las emociones ajenas.
- **Déficits en la comunicación socio-pragmática:** uso limitado o inadecuado del lenguaje en contextos sociales, dificultades en la comprensión del lenguaje no literal, alteraciones en la prosodia o patrones de habla inusuales.
- **Conductas repetitivas o ritualizadas:** movimientos estereotipados, apego a rutinas inflexibles, resistencia al cambio o rituales idiosincrásicos.
- **Intereses restringidos e intensamente focalizados,** que pueden ser inusuales por su contenido o por la intensidad con que se manifiestan.
- **Alteraciones en el procesamiento sensorial,** con hipersensibilidad o hiporreactividad a estímulos del entorno (auditivos, táctiles, visuales, olfativos, etc.).

Además, es frecuente encontrar asociados **trastornos del desarrollo cognitivo, problemas de regulación emocional, y comorbilidades**

neuropsiquiátricas, como el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH), trastornos del estado de ánimo, ansiedad, epilepsia o trastornos del sueño (Martín del Valle et al., 2022).

Con el fin de reflejar la variabilidad en la presentación y severidad del cuadro clínico, el DSM-5 (APA, 2014) propone una **clasificación del TEA por niveles de gravedad**, en función del **grado de apoyo requerido** para el funcionamiento cotidiano. Se establecen así tres niveles: el nivel 1 corresponde a quienes precisan cierto grado de ayuda; el nivel 2, a quienes requieren un apoyo sustancial; y el nivel 3, a aquellos que necesitan un apoyo muy intenso para desenvolverse adecuadamente en su entorno.

Asimismo, el manual también establece que el diagnóstico debe ser complementado con **especificadores clínicos** que indiquen si existe **discapacidad intelectual asociada**; el grado de **afectación del lenguaje funcional**; la posible **asociación con afecciones médicas, genéticas o ambientales conocidas**; la **presencia de otros trastornos neurológicos, mentales o del comportamiento** y si el cuadro clínico incluye o no **síntomas de catatonia**.

Es fundamental considerar que las **manifestaciones clínicas del TEA pueden cambiar a lo largo del desarrollo**. En ciertos casos, especialmente en niños con lenguaje conservado y buen nivel cognitivo, los síntomas pueden no ser evidentes en etapas tempranas y hacerse patentes posteriormente cuando las **demandas sociales del entorno superan sus capacidades adaptativas**, lo que puede llevar a un **retraso en el diagnóstico**. (Martín del Valle et al., 2022)

4.2. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (DSM-5)

El diagnóstico del **Trastorno del Espectro Autista (TEA)** se basa en la **evaluación clínica** de los comportamientos y síntomas del individuo en relación con los criterios establecidos por el **DSM-5** (APA, 2014), que se especifican en la siguiente tabla (Tabla 2):

Tabla 2: Criterios diagnósticos para TEA (DSM-5)

A. Déficits persistentes en la comunicación e interacción social 1. Déficits en la reciprocidad socioemocional 2. Déficits en las conductas comunicativas no verbales 3. Déficits en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de relaciones
B. Patrones restrictivos y repetitivos de comportamiento, intereses o actividades 1. Movimientos motores o uso de objetos estereotipados 2. Insistencia en la invariabilidad, adherencia inflexible a rutinas

3. Intereses altamente restringidos y anormales en intensidad
4. Hiper- o hiporreactividad a estímulos sensoriales
C. Los síntomas deben estar presentes desde las primeras etapas del desarrollo *Pero pueden no manifestarse plenamente hasta que las demandas sociales excedan las capacidades del individuo.
D. Los síntomas causan un deterioro clínicamente significativo en el funcionamiento social, ocupacional u otras áreas importantes.
E. Las alteraciones no se explican mejor por discapacidad intelectual o retraso global del desarrollo.

Fuente: Adaptado de *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5.^a ed.), por American Psychiatric Association, 2014, Editorial Médica Panamericana.

El **DSM-5** (APA, 2014) establece que deben cumplirse **todos los criterios del apartado A** y **al menos dos criterios del apartado B**, además de cumplir con las condiciones descritas en los apartados C, D y E.

4.3. ETIOLOGÍA MULTIFACTORIAL

Salvo que se indique lo contrario, el contenido de este apartado se basa en la revisión realizada por Gaona (2024), que analiza en profundidad la etiología multifactorial del trastorno del espectro autista y los factores genéticos, epigenéticos y ambientales implicados.

El trastorno del espectro autista (TEA) es una condición de **etiología compleja y heterogénea**, en la que convergen múltiples factores de riesgo tanto genéticos como no genéticos. No existe una única causa identificable del TEA, sino múltiples variables que, combinadas, pueden influir en el desarrollo neurológico del individuo.

4.3.1. Factores genéticos

El TEA presenta una **elevada heredabilidad**, con estudios que reportan tasas de concordancia de hasta un 98% en gemelos monocigóticos. De hecho, se han identificado **múltiples variantes genéticas implicadas**, incluyendo mutaciones de novo, polimorfismos comunes y alteraciones cromosómicas asociadas a síndromes como el X Frágil (gen FMR1) o la Esclerosis Tuberosa (genes TSC1/2).

Entre los **genes implicados** más estudiados se encuentran **SHANK2, SHANK3, NRXN1, NLGN2 y NLGN4X** que participan en procesos clave como la sinaptogénesis, la neuroplasticidad y la neurotransmisión, aunque en la

mayoría de los casos no se trata de una mutación aislada de los mismos, sino de la suma de múltiples variantes de pequeño efecto.

A partir de estas evidencias, se ha planteado que el TEA podría entenderse también como una **sinaptopatía**, es decir, un trastorno originado por disfunciones en la sinapsis. Dentro de este marco, destacan alteraciones en vías de señalización intracelular clave, como la **mTOR/PI3K**, especialmente asociada al autismo sintromico.

4.3.2. Factores ambientales

Aunque el componente genético es esencial, no explica por sí solo todos los casos de TEA. Por ello, se ha propuesto la implicación de **factores ambientales prenatales y perinatales**, entre los que destacan:

- **Procesos inflamatorios o infecciones maternas** durante el embarazo, sobre todo durante el primer trimestre (por ejemplo, rubéola, citomegalovirus), que pueden provocar una **activación inmunitaria materna**. Esta respuesta inmunológica puede alterar el ambiente intrauterino mediante la liberación de citoquinas y la producción de **autoanticuerpos anti-cerebrales**, que han sido vinculados con alteraciones en el desarrollo neurológico fetal.
- **Edad de los progenitores**, especialmente la **edad paterna**. El riesgo de TEA en la descendencia aumenta progresivamente a partir de los 30 años en los padres, y se duplica en los mayores de 55 en comparación con los más jóvenes. Esta asociación se ha relacionado con una mayor probabilidad de **mutaciones de novo** en los espermatozoides debido al envejecimiento germinal. En el caso de las **madres**, tanto edades muy tempranas (<20 años) como avanzadas (>35 años) podrían suponer un mayor riesgo, aunque los mecanismos implicados aún no se conocen con precisión.
- **Complicaciones obstétricas**, como la amenaza de parto prematuro, el parto pretérmino, la hipoxia, el sufrimiento fetal o la asfixia al nacer (Gaona, 2024; Gardener et al., 2011)
- **Exposición a contaminantes ambientales**, como a partículas en suspensión (PM2.5, PM10), que se han relacionado con inflamación sistémica materna y estrés oxidativo fetal, ya que pueden atravesar la placenta.
- **Deficiencias de micronutrientes** como zinc, ácido fólico o vitamina D durante el embarazo, ya que son nutrientes que participan en procesos esenciales como la neurogénesis, la protección contra el estrés oxidativo y la regulación epigenética. De hecho, Levine et al. (2018) encontraron una asociación entre la suplementación con ácido fólico y multivitaminas y un menor riesgo de TEA.

- **Uso excesivo de pantallas en edades tempranas**, aunque su evidencia es limitada y no concluyente.
- **Exposición a ciertos fármacos durante el embarazo**, especialmente durante el primer y el segundo trimestre. Los más utilizados han sido anticonvulsivos (como el ácido valproico) y, como viene siendo el objeto de estudio de esta revisión, **antidepresivos**, de lo que se hablará en mayor profundidad en los siguientes apartados.

4.3.3. Mecanismos epigenéticos

La **epigenética** ofrece un puente explicativo entre los factores genéticos y ambientales. Estudia los **cambios en la expresión génica** que no implican modificaciones en la secuencia del ADN. Estos cambios pueden ser inducidos por **estímulos ambientales**, como los que acabamos de señalar, **durante periodos críticos del desarrollo**, lo que puede dar lugar a **modificaciones estables y duraderas** en la función neuronal.

La **reprogramación epigenética** permite que exposiciones tempranas, como infecciones, fármacos o tóxicos ambientales, induzcan **cambios estables en la expresión génica del individuo afectado**. Además, a través de **mecanismos de herencia epigenética transgeneracional**, estos cambios pueden transmitirse a las generaciones siguientes, provocando consecuencias a largo plazo en el neurodesarrollo.

En el caso del TEA, se ha propuesto que estos procesos podrían alterar funciones clave como la migración neuronal, la diferenciación celular o la conectividad sináptica, lo que contribuiría a la **manifestación del fenotipo autista en individuos con predisposición genética**.

5. CAPÍTULO 2: NEURODESARROLLO FETAL Y SEROTONINA

5.1. PAPEL DE LA SEROTONINA EN LA ORGANIZACIÓN CEREBRAL

La **serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT)** es un neurotransmisor esencial no solo en la regulación del estado de ánimo en adultos, sino también en el **neurodesarrollo fetal**, donde actúa como una **señal neurotrófica** que guía procesos clave del desarrollo cerebral (Perić et al., 2022).

Durante las primeras etapas del desarrollo cerebral fetal, la serotonina participa en funciones fundamentales como la **proliferación y migración neuronal**, la **diferenciación celular**, la **sinaptogénesis** y el **crecimiento axonal y dendrítico**. Estas acciones son cruciales para el establecimiento de circuitos neuronales en regiones como la corteza cerebral, el sistema límbico y el tronco encefálico, áreas implicadas en funciones cognitivas, emocionales y sociales (Perić et al., 2022; Fisher & Hariri, 2013).

En estas fases iniciales, el sistema serotoninérgico endógeno aún no está completamente desarrollado. Por ello, el feto **depende en gran medida de la serotonina materna**, que es sintetizada en la placenta a partir del triptófano materno y transportada al cerebro fetal. Esta serotonina placentaria regula diversos aspectos del desarrollo cerebral y puede ser modulada por factores gestacionales como la dieta materna, el estrés, la medicación y la activación inmunitaria (St-Pierre et al., 2016).

Alteraciones en la disponibilidad de serotonina durante periodos críticos del neurodesarrollo pueden tener efectos duraderos sobre la arquitectura cerebral y la conectividad funcional. De hecho, niveles de serotonina tanto elevados como reducidos durante el desarrollo perinatal se han asociado con déficits conductuales en la edad adulta, lo que sugiere que **mantener niveles óptimos de serotonina es crucial para un desarrollo neurológico saludable** (Shah et al. 2018).

6. CAPÍTULO 3: USO DE ANTIDEPRESIVOS EN EL EMBARAZO

Este capítulo se fundamenta principalmente en el metaanálisis de Molenaar et al. (2020), que analiza de forma detallada la prevalencia, los tipos más prescritos y las variaciones geográficas y temporales en el uso de antidepresivos durante la gestación. Se indicarán expresamente aquellas secciones que se apoyen en otras fuentes.

6.1. TIPOS MÁS COMUNES: ISRS, IRSN, TRICÍCLICOS

En las últimas décadas, el uso de antidepresivos durante el embarazo ha aumentado de manera significativa en países desarrollados. Entre los distintos grupos farmacológicos, los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** son, con diferencia, los más prescritos durante la gestación, seguidos por los **inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (IRSN)** y los **antidepresivos tricíclicos (ATC)**.

El uso de otros grupos, como los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) y los antidepresivos tetracíclicos, es poco frecuente, principalmente debido a sus efectos adversos y a la escasez de estudios que respaldan su seguridad en el contexto perinatal.

6.1.1. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Son el grupo más prescrito debido a su eficacia, mejor perfil de tolerabilidad y menor riesgo en comparación con otros tipos. Dentro de este grupo, los fármacos más comúnmente utilizados durante el embarazo son la **sertralina**, el **citalopram** y la **fluoxetina**, con prevalencias del 1.10%, 0.77% y 0.76%, respectivamente.

6.1.2. Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

Se usan especialmente en mujeres con antecedentes de buena respuesta o cuando los ISRS no son eficaces o hay mala tolerancia. Los principales representantes son la **venlafaxina** y la **duloxetina**.

6.1.3. Antidepresivos tricíclicos

Debido a su perfil de seguridad más incierto en embarazo, suelen reservarse para casos en los que otras opciones han fracasado o, también, cuando ha habido una buena respuesta previa. Algunos ejemplos son la **amitriptilina**, **nortriptilina** e **imipramina**.

6.2. MECANISMO DE ACCIÓN Y PASO PLACENTARIO

Los antidepresivos, en términos generales, actúan modulando la concentración de neurotransmisores clave en la transmisión sináptica, como la **serotonina**, la **noradrenalina** y, en algunos casos, la **dopamina**. Estas sustancias están implicadas en la regulación del estado de ánimo, la motivación y otros procesos afectivos, por lo que su alteración se ha asociado con la aparición de trastornos depresivos. El efecto terapéutico de estos fármacos se basa, por tanto, en **restaurar el equilibrio neuroquímico** mediante distintos mecanismos de acción.

6.2.1. Mecanismo de acción

Los **ISRS** bloquean el transportador de serotonina (SERT), impidiendo su recaptación por la neurona presináptica y favoreciendo así una mayor estimulación de los receptores postsinápticos. Los **IRSN** comparten este efecto sobre la serotonina, pero además inhiben el transportador de noradrenalina (NET), ampliando su acción terapéutica. Por su parte, los **tricíclicos** también bloquean la recaptación de ambos neurotransmisores, aunque de manera menos selectiva e interfieren con otros sistemas de neurotransmisión, como el colinérgico y el histaminérgico, lo que conlleva un mayor riesgo de efectos adversos. (Manual MSD, 2023)

6.2.2. Paso placentario

La información incluida en este epígrafe se ha extraído íntegramente de la revisión realizada por Yue et al. (2023), centrada en la farmacocinética de antidepresivos durante la gestación.

Diversos estudios han confirmado que los **antidepresivos** son capaces de **atravesar la barrera placentaria**, lo que implica una exposición directa del feto a estos fármacos. Este paso transplacentario se ha evidenciado a través de **análisis de sangre de cordón umbilical y estudios farmacocinéticos**, y se ha asociado con posibles efectos neonatales, como el síndrome de adaptación neonatal pobre, así como con **alteraciones en el neurodesarrollo**, aunque estas últimas aún se encuentran en evaluación.

El **grado de transferencia placentaria** varía considerablemente según diversos factores, como el tipo de **antidepresivo**, la **dosis** administrada, el **momento del embarazo**, la **actividad enzimática materna** (CYP2D6, CYP2C19) o la **lipofilia** del compuesto. A continuación, se detallan los hallazgos más relevantes según el grupo farmacológico.

Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina

Los **ISRS** han demostrado una **transferencia placentaria moderada-alta**. Los **cocientes** entre las **concentraciones en sangre de cordón umbilical y materna** (cordón/madre, C/M), que permiten calcular el paso transplacentario, varían según el fármaco:

- **Sertralina**: ratios C/M entre 0.1 y 1.6, con valores frecuentes entre 0.3 y 0.7. En líquido amniótico, se han detectado concentraciones equivalentes al 2%–14% de las maternas.
- **Fluoxetina**: ratios C/M de 0.32 a 1.36, y hasta 1.6 para su metabolito norfluoxetina; en amnios, entre 9% y 18% de la concentración materna.
- **Citalopram**: ratios entre 0.56 y 0.83; su metabolito N-desmetilcitalopram puede alcanzar hasta 0.86.

Estos datos indican que los ISRS pueden alcanzar concentraciones fetales clínicamente relevantes.

Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina

La **venlafaxina** y su **metabolito activo, O-desmetilvenlafaxina**, también atraviesan eficazmente la placenta. Los ratios C/M para venlafaxina se sitúan entre 0.14 y 2.41, y entre 0.56 y 3.35 para su metabolito. Además, en varios casos se han detectado niveles en el líquido amniótico que superan a los plasmáticos maternos (con ratios amnios/madre de hasta 3.0), lo que sugiere una posible acumulación intrauterina.

Antidepresivos tricíclicos

Los **tricíclicos** también cruzan la placenta, aunque en general con menor eficiencia que los grupos anteriores.

- **Nortriptilina** muestra gran variabilidad entre pacientes, con ratios que van desde 0.25 hasta 26.3.
- En el caso de la **amitriptilina**, aunque los datos son más escasos, se ha confirmado su presencia tanto en sangre de cordón como en líquido amniótico.

Esta menor transferencia podría explicarse por su alta afinidad por proteínas plasmáticas y menor solubilidad, factores que dificultan su paso a través de la barrera placentaria.

6.3. PREVALENCIA DEL USO EN GESTANTES

En las últimas décadas, el uso de antidepresivos durante el embarazo ha aumentado de forma significativa, especialmente en países desarrollados, como resultado del reconocimiento creciente de la **salud mental perinatal** como una prioridad clínica y sociosanitaria. Este fenómeno se ha atribuido a múltiples factores, incluyendo una **mayor concienciación diagnóstica**, el **incremento en el acceso a servicios de salud mental** y la **reducción del estigma asociado** al tratamiento farmacológico durante la gestación.

A nivel mundial, la **prevalencia del uso de antidepresivos durante el embarazo** varía considerablemente según la región geográfica, las políticas sanitarias y la disponibilidad de tratamientos psicológicos no farmacológicos. Según un metaanálisis reciente, los **ISRS** constituyen el grupo más prescrito, con una **prevalencia global estimada del 3.01 % (IC95 %: 2.3–3.7 %)**, seguidos por los **IRSN (0.73 %)** y los **antidepresivos tricíclicos (0.38 %)**

Por regiones, las tasas más elevadas se han observado en **América del Norte (5.5 %)**, en comparación con **Europa (1.6 %)** y **Australasia (1.3 %)**, lo que podría reflejar **diferencias en los patrones prescriptivos**, la **organización de los sistemas de salud** y las **barreras de acceso a la psicoterapia**

En relación con los **trimestres del embarazo**, el uso de **ISRS** suele ser más alto durante el **primer trimestre (2.46 %)**, desciende en el **segundo (1.59 %)** y presenta un leve repunte en el **tercero (1.84 %)**

7. DISCUSIÓN

Como se ha expuesto en los apartados anteriores, **los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina** atraviesan la barrera placentaria, generando una exposición fetal significativa desde etapas tempranas de la gestación; y la **serotonina desempeña un papel fundamental como modulador neurotrófico durante el desarrollo cerebral**, especialmente en procesos críticos como la migración neuronal, la sinaptogénesis y la organización de circuitos funcionales.

Sobre esta base biológica, numerosos estudios han planteado la hipótesis de que la **exposición prenatal a ISRS** podría **alterar la señalización serotoninérgica incrementando el riesgo de trastornos del neurodesarrollo**, en particular del **trastorno del espectro autista**.

Las **primeras investigaciones sobre esta relación**, publicadas entre 2011 y 2016, como las de Croen et al. (2011) y Boukhris et al. (2016) reportaron una asociación significativa, con **odds ratios (OR)** que oscilaban entre **1.22 y 1.81** para el desarrollo de TEA en hijos de madres tratadas con ISRS durante el embarazo.

Sin embargo, el análisis detallado de los **16 estudios seleccionados** en la metodología de este trabajo revela que gran parte de estas **asociaciones desaparecen** al aplicar controles adecuados por **factores de confusión**, principalmente la **depresión materna**. Por ejemplo, en el **metaanálisis de Vega et al. (2020)**, cuando se compararon madres con trastornos psiquiátricos que utilizaron ISRS durante la gestación con madres que también presentaban trastornos psiquiátricos, pero no recibieron tratamiento farmacológico, la diferencia en el riesgo de TEA en la descendencia dejó de ser estadísticamente significativa (**Hazard Ratio [HR] 1.14; IC95% 0.84–1.53**).

Resultados similares fueron obtenidos por **Suarez et al. (2022)**, quienes en un estudio con **más de 3 millones de embarazos** observaron que, aunque inicialmente el riesgo parecía duplicarse en los **análisis sin ajustar**, tras controlar por **características maternas, genéticas y ambientales**, el aumento de riesgo desaparecía (**HR 0.97; IC95% 0.88–1.06**).

Además, estudios con **diseños más robustos**, como los de **hermanos discordantes**, confirmaron que la supuesta relación entre ISRS y TEA desaparecía completamente (Besag & Vasey, 2023; Lee et al., 2024). En este último, con una **cohorte de más de 2,3 millones de niños**, los **HR** para TEA en exposición durante el primer trimestre fueron de **1.04 (IC95% 0.76–1.42)**, por tanto, sin significación estadística.

Por otro lado, y desde una perspectiva más teórica, diversos autores han señalado que el riesgo observado podría deberse a **factores genéticos** compartidos entre madre e hijo. Andrade (2020) destaca la existencia de loci genéticos comunes entre depresión, TEA y TDAH, que actuarían como **confusores no medidos** en estudios observacionales, es decir, como variables no controladas que pueden distorsionar la relación entre exposición y resultado.

En cuanto a los **inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina**, como la venlafaxina y la duloxetina, los resultados son muy similares a los obtenidos con los ISRS y, aunque inicialmente se planteó un posible incremento del riesgo de TEA, **tras ajustar por factores de confusión** como la depresión materna, **no se observó una asociación significativa** (Leshem et al., 2021).

Respecto a los **antidepresivos tricíclicos**, la evidencia disponible es más limitada debido al escaso número de gestantes expuestas en los estudios. Sin embargo, los datos revisados tampoco detectaron un aumento estadísticamente significativo en el riesgo de TEA en la descendencia (Lee et al., 2024).

8. CONCLUSIÓN

En resumen, aunque la hipótesis de una posible interferencia ISRS en el neurodesarrollo es biológicamente plausible, la evidencia analizada en este trabajo **no permite establecer una relación causal directa entre la exposición**

prenatal a ISRS y el desarrollo de TEA. La mayoría de las asociaciones detectadas en estudios iniciales parecen explicarse por la **confusión por indicación**, es decir, por las características subyacentes de la patología materna, factores genéticos y ambientales (Ames et al., 2021; Obikane et al., 2024).

De manera similar, la revisión de los datos disponibles sobre **IRSN y antidepresivos tricíclicos tampoco evidenció una asociación estadísticamente significativa con el riesgo de TEA**, aunque el bajo número de estudios específicos sobre estos fármacos requieren interpretaciones cautelosas, por lo que sería necesaria la realización de nuevas investigaciones que permitan evaluar de manera más precisa su perfil de seguridad durante la gestación.

Por lo tanto, dado que la **evidencia actual no ha encontrado una asociación causal clara entre el uso de antidepresivos durante la gestación y el desarrollo de TEA**, resulta fundamental que, como médicos, evitemos decisiones precipitadas basadas en percepciones de riesgo no sustentadas en datos sólidos, y prioricemos el **tratamiento adecuado de los trastornos psicopatológicos durante el embarazo**, cuyo impacto negativo sobre el desarrollo fetal y el bienestar materno sí ha sido claramente demostrado. La prioridad debe ser siempre **garantizar el bienestar de la madre y del hijo**, basando la toma de decisiones clínicas en un enfoque informado, individualizado y sustentado en la mejor evidencia científica disponible.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. (2014). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales* (5.^a ed.). Madrid: Editorial Médica Panamericana.
2. Ames, J. L., Damrauer, S., Moore Simas, T. A., Nguyen, R. H. N., Avalos, L. A., & Croen, L. A. (2021). Maternal psychiatric conditions, treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, and neurodevelopmental disorders. *Biological Psychiatry*, 90(4), 253–262. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.04.025>
3. Anderson, K. N., Kim, D. R., Nguyen, D. V., & Meltzer-Brody, S. (2022). Association of Antidepressant Use During Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders in Children. *JAMA Internal Medicine*, 182(11), 1214–1222. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4268>
4. Andrade, C. (2020). Genes as unmeasured and unknown confounds in studies of neurodevelopmental outcomes after antidepressant prescription during pregnancy. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 81(3), 20f13463. <https://doi.org/10.4088/JCP.20f13463>
5. Besag, F. M. C., & Vasey, M. J. (2023). Should antidepressants be avoided in pregnancy? *Drug Safety*, 46(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s40264-022-01257-1>
6. Boukhris, T., Sheehy, O., Mottron, L., & Bérard, A. (2016). Antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatrics*, 170(2), 117–124. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2015.3356>
7. Croen, L. A., Grether, J. K., Yoshida, C. K., Odouli, R., & Hendrick, V. (2011). Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders. *Archives of General Psychiatry*, 68(11), 1104–1112. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2011.73>
8. Fisher, P. M., & Hariri, A. R. (2013). Identifying serotonergic mechanisms underlying the corticolimbic response to threat in humans. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 368(1615), 20120192. <https://doi.org/10.1098/rstb.2012.0192>
9. Gaona, V. A. (2024). Etiología del autismo. *Medicina (Buenos Aires)*, 84(Supl. I), 31–36.
10. Gardener, H., Spiegelman, D., & Buka, S. L. (2011). Perinatal and neonatal risk factors for autism: a comprehensive meta-analysis. *Pediatrics*, 128(2), 344–355. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-1036>
11. Gavin, N. I., Gaynes, B. N., Lohr, K. N., Meltzer-Brody, S., Gartlehner, G., & Swinson, T. (2005). Perinatal depression: A systematic review of prevalence and incidence. *Obstetrics & Gynecology*, 106(5 Pt 1), 1071–1083. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000183597.31630.db>
12. Lee, M.-J., Chen, Y.-L., Wu, S.-I., Huang, C.-W., Dewey, M. E., & Chen, V. C.-H. (2024). Association between maternal antidepressant use during pregnancy and the risk of autism spectrum disorder and attention deficit

- hyperactivity disorder in offspring. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 33, 4273–4283. <https://doi.org/10.1007/s00787-024-02460-4>
13. Leshem, R., Bar-Oz, B., Diav-Citrin, O., Gbaly, S., Soliman, J., Renoux, C., & Matok, I. (2021). Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRIs) and Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors (SNRIs) During Pregnancy and the Risk for Autism spectrum disorder (ASD) and Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) in the Offspring: A True Effect or a Bias? A Systematic Review & Meta-Analysis. *Current neuropharmacology*, 19(6), 896–906. <https://doi.org/10.2174/1570159X19666210303121059>
 14. Levine, S. Z., Kodesh, A., Viktorin, A., Smith, L., Uher, R., Reichenberg, A., & Sandin, S. (2018). Association of maternal use of folic acid and multivitamin supplements in the periods before and during pregnancy with the risk of autism spectrum disorder in offspring. *JAMA Psychiatry*, 75(2), 176–184. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2017.4050>
 15. Manual MSD. (2023). *Tratamiento farmacológico de la depresión*. Recuperado el 20 de abril de 2025, de <https://www.msdmanuals.com/es/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/trastornos-del-estado-de-%C3%A1nimo/tratamiento-farmacol%C3%B3gico-de-la-depresi%C3%B3n>
 16. Martín del Valle, F., García Pérez, A., & Losada del Pozo, R. (2022). Trastornos del espectro del autismo. *Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de la AEP: Pediatría*, 1, 75–83.
 17. Molenaar, N. M., Bais, B., Lambregtse-van den Berg, M. P., Mulder, C. L., Howell, E. A., Fox, N. S., Rommel, A.-S., Bergink, V., & Kamperman, A. M. (2020). The international prevalence of antidepressant use before, during, and after pregnancy: A systematic review and meta-analysis of timing, type of prescriptions and geographical variability. *Journal of Affective Disorders*, 264, 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.12.014>
 18. Obikane, E., Yamana, H., Ono, S., & et al. (2024). Association between perinatal mood disorders of parents and child health outcomes. *Archives of Women's Mental Health*, 27, 827–836. <https://doi.org/10.1007/s00737-024-01463-z>
 19. Perić, M., Bečeheli, I., Čičin-Šain, L., Desoye, G., & Štefulj, J. (2022). Serotonin system in the human placenta – the knowns and unknowns. *Frontiers in Endocrinology*, 13, 1061317. <https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1061317>
 20. Shah, R., Courtiol, E., Castellanos, F. X., & Teixeira, C. M. (2018). Abnormal serotonin levels during perinatal development lead to behavioral deficits in adulthood. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, 12, 114. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00114>
 21. St-Pierre, J., Laurent, L., King, S., & Vaillancourt, C. (2016). Effects of prenatal maternal stress on serotonin and fetal development. *Placenta*, 48(Suppl 1), S66–S71. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2015.11.013>
 22. Stein, A., Pearson, R. M., Goodman, S. H., Rapa, E., Rahman, A., McCallum, M., Howard, L. M., & Pariante, C. M. (2014). Effects of perinatal

- mental disorders on the fetus and child. *The Lancet*, 384(9956), 1800–1819. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61277-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61277-0)
23. Suarez, E. A., Bateman, B. T., Hernández-Díaz, S., Straub, L., Wisner, K. L., Gray, K. J., Pennell, P. B., Lester, B., McDougle, C. J., Zhu, Y., Mogun, H., & Huybrechts, K. F. (2022). Association of antidepressant use during pregnancy with risk of neurodevelopmental disorders in children. *JAMA Internal Medicine*, 182(11), 1149–1160. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2022.4268>
 24. Vega, M. L., Newport, G. C., Bozhidaraj, D., Saltz, S. B., Nemeroff, C. B., & Newport, D. J. (2020). Implementation of Advanced Methods for Reproductive Pharmacovigilance in Autism: A Meta-Analysis of the Effects of Prenatal Antidepressant Exposure. *The American journal of psychiatry*, 177(6), 506–517. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2020.18070766>
 25. World Health Organization. (s.f.). *Maternal mental health*. Recuperado el 12 de abril de 2025, de <https://www.who.int/teams/mental-health-and-substance-use/promotion-prevention/maternal-mental-health>
 26. Yue, M., Kus, L., Katta, S., Su, I., Li, L., Haas, D. M., & Quinney, S. K. (2023). Pharmacokinetics of antidepressants in pregnancy. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 63(S1), S137–S158. <https://doi.org/10.1002/jcph.2282>

ANEXO I. Artículos incluidos en la revisión sistemática

Los primeros cuatro artículos de la tabla fueron extraídos de PubMed y los catorce restantes, de Scopus. Dentro de cada base de datos, los estudios se presentan ordenados alfabéticamente según el primer apellido del autor.

Nº	AUTOR, AÑO	TÍTULO (Traducido y abreviado)	HALLAZGOS
1	(Huevelman et al. 2023)	Antidepresivos en el embarazo y riesgo para el neurodesarrollo: métodos de inferencia causal	Estudio observacional. Se encontró evidencia consistente de que continuar con antidepresivos durante el embarazo no se asocia con un aumento del riesgo de TEA, TDAH o discapacidad intelectual en la descendencia.
2	(Leshem et al., 2021)	ISRS/IRSN en embarazo y riesgo de TEA/TDAH: revisión y metaanálisis	Revisión y metaanálisis. Se observó una asociación estadística entre exposición prenatal a ISRS/IRSN y riesgo de TEA/TDAH, pero también en mujeres expuestas antes del embarazo. La relación se debe probablemente a confusión por indicación .
3	(Uguz, 2021)	Resultados neonatales e infantiles con antidepresivos: revisión de metaanálisis	Revisión de metaanálisis. Se observó un mayor riesgo de TEA (y otras afecciones) en hijos de madres con antidepresivos, aunque el aumento desaparece al comparar con mujeres con trastornos psiquiátricos no tratadas, lo que sugiere un posible efecto de confusión por indicación .
4	(Vega et al. 2020)	Metaanálisis sobre los efectos de la exposición prenatal a antidepresivos y su relación con TEA.	Metaanálisis que integró estudios con controles psiquiátricos y diseños de hermanos discordantes. Ninguno de ellos encontró una asociación significativa entre el uso

			de antidepresivos en el embarazo y TEA. Los diseños de hermanos fueron útiles para evitar sesgos por vigilancia.
5	(Ames et al., 2021)	Trastornos mentales maternos, ISIS y neurodesarrollo: estudio de casos y controles	Estudio de casos-controles. Concluye que el uso de ISRS durante el embarazo no se asoció significativamente con TEA en hijos de madres con trastornos psiquiátricos. El riesgo observado se atribuye a la condición materna, no al tratamiento, apoyando la confusión por indicación.
6	(Andrade, 2020)	Depresión paterna como factor de riesgo para trastornos del neurodesarrollo en la descendencia: implicaciones para la depresión materna y su tratamiento durante el embarazo	Estudio de cohortes. Los autores sugieren que factores genéticos o ambientales no medidos podrían explicar las asociaciones atribuidas al uso materno de antidepresivos, apoyando la hipótesis de confusión por indicación.
7	(Araujo, Delgado & Paumgarten, 2020)	Exposición prenatal a antidepresivos y riesgo de trastornos psiquiátricos y en el desarrollo neurológico: revisión sistemática	Revisión sistemática. La mayoría no encontró asociación significativa entre ISRS prenatales y TEA tras ajustar por depresión materna. Algunos estudios sí asociaron la depresión, tratada o no, con mayor riesgo de TEA. Se señala la persistencia de confusión por indicación como una limitación metodológica común.
8	(Besag & Vasey, 2023)	¿Deberían evitarse los antidepresivos en el embarazo?	Revisión de estudios con diseño de hermanos discordantes. La mayoría de las asociaciones previamente reportadas entre ISRS prenatales y TEA u otros trastornos desaparecen al

			comparar con hermanos no expuestos, lo que sugiere que el riesgo aparente no se debe al fármaco.
9	(Brennan et al., 2023)	Exposición prenatal a antidepresivos y TEA: estudio multicohorte retrospectivo	Estudio multicohorte retrospectivo. Se observaron asociaciones entre antidepresivos prenatales y rasgos relacionados con TEA, que desaparecieron al ajustar por depresión materna y otras variables. Los resultados apoyan la existencia de confusión por indicación.
10	(Grias, Frye & Hahn, 2021)	Registros médicos maternos y riesgo de TEA en EEUU	Estudio retrospectivo basado en más de 120000 embarazos. Se observó una asociación entre el uso de antidepresivos durante la gestación y mayor riesgo de TEA en la descendencia, junto con otros factores como antecedentes familiares, atención psiquiátrica y parto pretérmino. El estudio no ajusta específicamente por diagnóstico psiquiátrico materno, lo que limita la interpretación causal. Alta probabilidad de confusión por indicación.
11	(Kapra, Rotem & Gross, 2020)	Exposición prenatal a ISRS y riesgo de TEA: revisión	Revisión narrativa de estudios observacionales y metaanálisis. Aunque la mayoría encuentra una asociación entre ISRS prenatales y mayor riesgo de TEA, los autores destacan que ningún enfoque ha conseguido aislar completamente el efecto de la medicación del de la patología materna. Se señala la importancia de la

			confusión por indicación y se considera que el riesgo atribuible a los ISRS sería, como máximo, modesto.
12	(Lee et al., 2024)	Antidepresivos en embarazo y TEA/TDAH en la descendencia: cohorte y hermanos	Estudio de cohortes con más de 2 millones de nacimiento en Taiwán. Aunque el análisis poblacional mostró una asociación entre antidepresivos prenatales y TEA/TDAH, esta desapareció al comparar con hermanos no expuestos.
13	(Rommel et al. 2020)	Efectos a largo plazo de la exposición prenatal a antidepresivos (físicos, del neurodesarrollo y de la salud mental)	Revisión sistemática. Las asociaciones observadas con TEA y otros trastornos neuropsiquiátricos parecen explicarse por la enfermedad materna.
14	(Seebeck, Sznajder & Kjerulff, 2024)	Asociación entre factores psicosociales prenatales y TEA en la descendencia a los 3 años de edad.	Estudio prospectivo en más de 2300 parejas madre-hijo. El uso de antidepresivos durante el embarazo se asoció significativamente con mayor riesgo de puntuación positiva en un test de cribado para TEA a los 3 años (no evaluación clínica formal). No se descarta la confusión por indicación.
15	(Suarez et al., 2022)	Asociación de antidepresivos durante el embarazo y trastornos del neurodesarrollo: cohorte y hermanos	Estudio de cohortes con más de 4 millones de embarazos en EE.UU. Aunque los análisis crudos mostraron hasta el doble de riesgo de trastornos del neurodesarrollo, los análisis ajustados — incluidos diseños de hermanos— no encontraron una asociación significativa entre exposición a antidepresivos en el

			embarazo y TEA ni otros trastornos.
16	(Yeh et al., 2021)	Antidepresivos en madres con trastorno bipolar y riesgo de TEA/TDAH	Estudio de cohortes en mujeres con trastorno bipolar. No se observó una asociación significativa entre la exposición prenatal a antidepresivos (ISRS e IRSN) y el riesgo de TEA en la descendencia. El riesgo sí aumentó con estabilizadores del ánimo como el litio.