

In Utero Antidepressants and Neurodevelopmental Outcomes in Kindergarteners

Deepa Singal, PhD,^c Dan Chateau, PhD,^c Shannon Struck, BHEcol,^c Janelle Boram Lee, BA,^c Matthew Dahl, MSc,^c Shelly Derksen, MSc,^c Laurence Y. Katz, MD,^d Chelsea Ruth, MD,^a Ana Hanlon-Dearman, MD,^b Marni Brownell, PhD^c

Pediatrics abril y Mayo

Dr. Gonzalo Calderón.
11 de Mayo 2020

Material y Métodos.

- Hasta el 12% de las mujeres sufre algún grado de depresión durante el embarazo.
- Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son los fármacos más usados durante el embarazo.
- Estudios con consecuencias a corto plazo.
- Pocos estudios han evaluado los outcome de su uso a largo plazo.

- ◉ Estudio canadiense, en Manitoba, a través de una red de datos.
- ◉ Medicamentos a través de una red de drogas.
- ◉ La información en los jardines fue obtenida del departamento educacional.

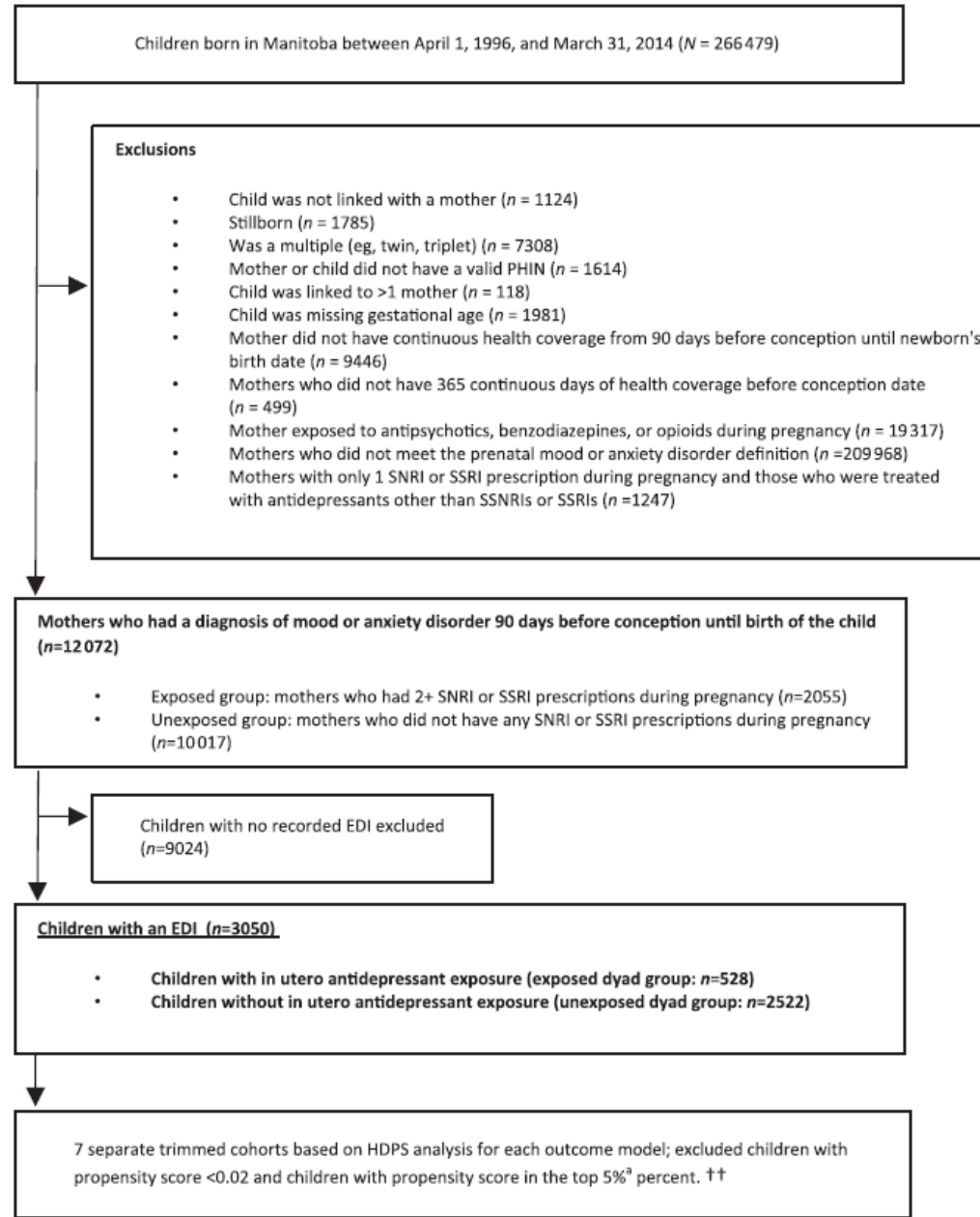


FIGURE 1

Study cohort flow diagram. PHIN, personal health information number. ^a Table 3 contains individual outcome cohort sample sizes.

Medición de outcome.

- ◉ Medicion del EDI (Early development Instrument)
- ◉ Salud Fisica y bienestar.
- ◉ Lenguaje y desarrollo cognitivo.
- ◉ Competencias sociales.
- ◉ Madurez emocional.
- ◉ Habilidades comunicacionales y conocimiento general.

TABLE 1 Maternal, Child, and Medication Use Characteristics of Eligible Mothers With EDI Records of Children

Characteristic	Exposed Group	Unexposed Group
Total dyads, <i>n</i> (%)	528 (100.00)	2522 (100.00)
Maternal age at birth of the index child, <i>n</i> (%)	29.39 (5.57)	27.82 (5.93)
19	22 (4.17)	226 (8.96)
20–29	237 (44.89)	1315 (52.14)
30–39	253 (47.92)	916 (36.32)
40	16 (3.03)	65 (2.58)
Place of residence, <i>n</i> (%)		
Urban	358 (67.80)	1740 (68.99)
Rural	170 (32.20)	782 (31.01)
Socioeconomic status of mother at birth, mean (SD)		
SEFI-2	−0.08 (0.92)	0.10 (0.93)
Average age of child at time of EDI, mo, mean (SD)	75.05 (5.24)	74.81 (5.17)
Offspring sex, <i>n</i> (%)		
Male	274 (51.89)	1298 (51.47)
Female	254 (48.11)	1224 (48.53)
Gestational age, mean (SD)		
Gestational age	38.99 (1.61)	39.11 (1.74)
Exposure duration of medication, mean (SD)		
No. d	180.60 (100.90)	—
Trimester exposure, <i>n</i> (%)		
First trimester	456 (86.36)	—
Second trimester	372 (70.46)	—
Third trimester	400 (75.76)	—
First trimester only	93 (17.61)	—
Second trimester only	^a	—
Third trimester only	^a	—
First and second trimester only	30 (5.68)	—
First and third trimester only	38 (7.20)	—
Second and third trimester only	42 (7.96)	—
First, second, and third trimesters	295 (55.87)	—
Type of serotonergic antidepressant, <i>n</i> (%)		
Any SSRI	411 (77.84)	—
Fluoxetine	75 (14.21)	—
Citalopram	118 (22.35)	—
Paroxetine	128 (24.24)	—
Sertraline	98 (18.56)	—
Fluvoxamine	^a	—
Escitalopram	^a	—
Any SNRI	137 (25.95)	—
Venlafaxine	136 (25.76)	—
Duloxetine	^a	—
Desvenlafaxine	^a	—
Mood or anxiety disorder (in y before conception date)	424 (80.30)	1251 (49.60)

SEFI-2, Socioeconomic Factor Index Version 2; —, not applicable.

^a To adhere to MCHIP privacy guidelines, counts 5 and under are suppressed.

TABLE 3 EDI Not-Ready Results: Exposed Versus Unexposed

Not-Ready Outcomes	Exposed, <i>n</i> (%)	Unexposed, <i>n</i> (%)	χ^2	Unweighted OR (95% CI)	Weighted OR (95% CI)
1 or more domains ^a	125 (32.30)	636 (29.09)	1.82 (<i>P</i> = .17)	1.20 (0.95, 1.52)	1.20 (0.94, 1.54)
Exposed = 387, unexposed = 2202	—	—	—	—	—
2 or more domains ^a	84 (21.43)	355 (16.16)	6.56 (<i>P</i> = .01)	1.42 (1.09, 1.85)	1.43 (1.08, 1.90)
Exposed = 392, unexposed = 2197	—	—	—	—	—
Language and/or cognitive development ^a	51 (12.94)	271 (12.4)	0.09 (<i>P</i> = .76)	1.07 (0.77, 1.47)	1.40 (1.03, 1.91)
Exposed = 394, unexposed = 2186	—	—	—	—	—
Physical well-being ^a	59 (14.68)	303 (13.89)	0.17 (<i>P</i> = .67)	1.07 (0.79, 1.45)	0.95 (0.69, 1.32)
Exposed = 402, unexposed = 2182	—	—	—	—	—
Communication/general knowledge ^a	46 (11.65)	212 (9.66)	1.47 (<i>P</i> = .23)	1.24 (0.88, 1.74)	1.26 (0.89, 1.78)
Exposed = 395, unexposed = 2194	—	—	—	—	—
Social competence ^a	59 (14.79)	271 (12.37)	1.76 (<i>P</i> = .18)	1.23 (0.90, 1.66)	1.05 (0.74, 1.47)
Exposed = 399, unexposed = 2190	—	—	—	—	—
Emotional maturity ^a	55 (14.03)	281 (12.87)	0.40 (<i>P</i> = .53)	1.11 (0.81, 1.51)	1.16 (0.84, 1.61)
Exposed = 392, unexposed = 2184	—	—	—	—	—

CI, confidence interval, OR, odds ratio; —, not applicable.

^a Denominators for each outcome vary because of HDPS trimming of each outcome group.

Conclusiones.

- Hijos de madres con diagnóstico de trastornos del ánimo o ansiedad que tomaron antidepresivos SRNI SSRI durante el embarazo tuvieron más riesgo de desarrollar dificultades del desarrollo, lenguaje y déficit cognitivos.
- Importancia de las intervenciones tempranas.

Validation of a Prediction Rule for Mortality in Congenital Diaphragmatic Hernia

Suzan C.M. Cochijs-den Otter, MD,^{a,*} Özge Erdem, BSc,^{a,*} Joost van Rosmalen, PhD,^b Thomas Schaible, MD, PhD,^c Nina C.J. Peters, MD,^d Titia E. Cohen-Overbeek, MD, PhD,^d Irma Capolupo, MD, PhD,^e Carolin J. Falk, MD,^c Arno F.J. van Heijst, MD, PhD,^f Regina Schäffelder, MD, PhD,^c Mary E. Brindle, MD, PhD,^g Dick Tibboel, MD, PhD^a

Introducción.

- Hernia diafragmática tiene una mortalidad que puede llegar al 27%.
- Importancia de los factores de riesgo.
- Importancia de los factores post-natales.
- Grupo de hernia diafragmática (CDHSG) realizó un score de mortalidad, basado en:
 - > peso de nacimiento,
 - > Apgar < 5 minutos,
 - > hipertensión pulmonar severa,
 - > presencia de anomalías cardíacas y cromosómicas.

Pronóstico de mortalidad

- Riesgo bajo mortalidad $< 10\%$
- Riesgo intermedio 20%
- Riesgo alto 50% .

Hipótesis

- ◉ Validación externa del score con un grupo europeo.
- ◉ Adicionar factores prenatales al score para mejorarlo.

Material y Métodos.

- Se usaron los datos de los 4 centros más grandes que reciben hernias diafragmáticas más de 10 al año.
- Grupo Colaborativo Rotterdam, Nigmejen, Mannheim, Roma.
- Se incluyeron los RN nacidos desde el 2011 al 2015.
- Se recolectaron los datos igual que Brindle y se estratificaron los riesgos

TABLE 1 CDHSG Prediction Rule and the New Model

	Description	Value
Original CDHSG prediction equation	$1/(1 + \exp(2.65 - \log(2.634) \times (\text{low birth wt}) - \log(2.718) \times (\text{low 5-min Apgar score} < 7) - \log(4.678) \times (\text{missing 5-min Apgar score}) - \log(4.073) \times (\text{severe PH}) - \log(5.22) \times (\text{MCAs}) - \log(3.928) \times (\text{chromosomal anomaly}))$	%
Final CDHSG prediction rule ¹⁵		
	Low birth wt (<1500 g)	1
	Low 5-min Apgar score (<7)	1
	Missing 5-min Apgar score	2
	Severe PH	2
	MCAs	2
	Chromosomal anomaly	1
	Total CDHSG score (sum values)	0–8
New prediction model with additional prenatal variable	$1/(1 + \exp(-0.6735 + 0.0013 \times (\text{birth wt [g]}) - 1.7150 \times (\text{low 5-min Apgar score} < 7) - 1.4871 \times (\text{severe PH}) - 0.9471 \times (\text{MCAs}) - 0.8754 \times (\text{chromosomal anomaly}) - 0.7235 \times (\text{intrathoracic liver herniation on prenatal ultrasound}))$	%

MCA, major cardiac anomaly.

Factores prenatales

- ◉ Todos los nacidos entre el 2008 y el 2015.
- ◉ LHR después de las 18 semanas.
- ◉ Presencia de hígado herniado en el ultrasonido.
- ◉ Lado de la hernia
- ◉ Polihidroamnios.
- ◉ Edad al diagnóstico
- ◉ Edad gestacional al nacimiento.

Resultados

- ◉ 753 pacientes fueron diagnosticados de hernia diafragmática. 2008-2015
- ◉ 8 pacientes excluidos por falta de datos.
- ◉ 14 abortos
- ◉ 343 nacieron antes del 2011 los que se usaron para la validación
- ◉ 620 utilizados para el nuevo modelo.
- ◉ 111 fueron excluidos por no tener dg prenatal, con mortalidad 9%.

Validacion externa

TABLE 2 Patient Characteristics for the Validation of the CDHSG Rule and the New Model

	Patients for Validation (<i>n</i> = 343)	No. Missing Data, <i>n</i> (%)	Survivors (<i>n</i> = 280)	Nonsurvivors (<i>n</i> = 63)	<i>P</i>	Patients, New Model (<i>n</i> = 620)	No. Missing Data, <i>n</i> (%)	Survivors (<i>n</i> = 478)	Nonsurvivors (<i>n</i> = 142)	<i>P</i>
Male sex	193 (56%)	0	156 (56%)	37 (59%)	.663	366 (59%)	0	288 (60%)	78 (55%)	.258
First measured O/E LHR	40.0 (IQR 33.4–49.5)	99 (29)	41.5 (IQR 34.0–50.1)	37 (IQR 25.8–47.1)	<.05	39.8 (IQR 32.3–49.5)	127 (20)	41.3 (IQR 33.9–50.5)	34.9 (IQR 27.0–42.6)	<.05
Intrathoracic liver herniation	176 (51%)	44 (13)	127 (45%)	49 (78%)	<.05	335 (54%)	18 (3)	234 (49%)	101 (71%)	<.05
Prenatal surgery	25 (7%)	0	17 (6%)	8 (13%)	.068	62 (10%)	0	34 (7%)	28 (20%)	<.05
Gestational age, wk	38.0 (IQR 37.0–38.6)	3 (<1)	38.0 (IQR 37.1–38.6)	37.1 (IQR 35.6–38.6)	<.05	38.0 (IQR 36.6–38.4)	4 (1)	38.0 (IQR 37.0–38.6)	37.0 (IQR 35.0–38.8)	<.05
Left-sided defect	292 (85%)	0	242 (86%)	50 (79%)	.135	536 (87%)	4 (1)	428 (90%)	108 (76%)	<.05
Apgar score at 5 min	8 (IQR 7–9)	58 (17)	8 (IQR 7–9)	7 (IQR 6–8)	<.05	8 (IQR 7–8)	131 (21)	8 (IQR 7–9)	7 (IQR 6–8)	<.05
Apgar score <7 at 5 min	56 (16%)	58 (17)	34 (12%)	22 (35%)	<.05	86 (14%)	131 (21)	39 (8%)	47 (33%)	<.05
Birth wt, kg	3.00 (IQR 2.67–3.33)	1 (<1)	3.00 (IQR 2.70–3.35)	2.80 (IQR 2.15–3.20)	<.05	2.97 (IQR 2.56–3.25)	3 (<1)	3.00 (IQR 2.69–3.30)	2.63 (IQR 2.04–3.00)	<.05
Chromosomal anomalies	19 (6%)	0	11 (4%)	8 (13%)	<.05	23 (4%)	5 (1)	13 (3%)	10 (7%)	<.05
PH	79 (23%)	66 (19)	47 (17%)	32 (51%)	<.05	169 (27%)	123 (20)	99 (21%)	70 (49%)	<.05
ECMO treatment	110 (32%)	2 (<1)	74 (26%)	36 (57%)	<.05	190 (31%)	0	122 (26%)	68 (48%)	<.05
Survival	280 (82%)	0	—	—	—	478 (77%)	0	—	—	—

Patient characteristics were specified for survivors and nonsurvivors. Patients were used for the validation of the CDHSG rule on the left side, and patients were used for the new model on the right side. —, not applicable.

Diferentes centros.

TABLE 3 Patient Characteristics Specified per Center for the New Model (*n* = 620)

Center	First Measured O/E LHR, % (IQR)	Intrathoracic Liver Herniation on Prenatal Ultrasound	Prenatal Surgery	Left-Sided Hernia	5-min Apgar Score <7	Birth Wt, kg (IQR)	Major Cardiac Anomalies	Chromosomal Anomalies	Severe PH	ECMO	Survival
Rotterdam	43.2 (34.1–53.4)	32%	5%	86%	18%	3.0 (2.5–3.2)	4%	2%	16%	30%	72%
Nijmegen	42.3 (36.6–50.4)	40%	11%	84%	19%	2.9 (2.6–3.3)	2%	7%	58%	44%	66%
Mannheim	37.8 (30.6–46.1)	68%	13%	88%	15%	2.9 (2.6–3.3)	5%	5%	21%	37%	83%
Rome	45.1 (35.6–58.6)	45%	4%	84%	0% ^a	3.0 (2.5–3.3)	8%	0%	45%	0%	70%
<i>P</i>	<.01	<.01	<.01	.835	.151	.963	.382	.087	<.01	<.01	<.01

^a The Apgar score is never calculated in this center.

Validación

TABLE 4 CDHSG Prediction Rule: Predicted and Observed Mortality Risk After Multiple Imputation

	CDHSG Score					
	0 (n = 157.0)	1 (n = 34.5)	2 (n = 96.9)	3 (n = 34.3)	4 (n = 17.8)	5 (n = 1.3)
Predicted mortality, %	6.6	17.1	24.1	45.5	60.1	87.9
Observed mortality, %	4.0	18.5	22.9	42.7	63.6	87.5

La discriminación del modelo fue moderadamente fuerte con 0,784 del antiguo

Factores prenatales

TABLE 5 Odds Ratios for Mortality for Variables in the New Model

Variable	Adjusted OR	95% Confidence Interval
Intercept	1.9611	0.5570–6.9048
Birth wt, g	0.9987	0.9983–0.9991
Intrathoracic liver herniation	2.0616	1.2300–3.4555
MCAs	2.5781	0.9631–6.9020
Chromosomal anomalies	2.3998	0.8277–6.9579
Severe PH	4.4242	2.6159–7.4826
Apgar score <7	5.5567	3.0719–10.0513

MCA, major cardiac anomaly; OR, odds ratio.

Conclusiones.

- ◉ Adecuada validación del score a nivel europeo
- ◉ Variables poco aplicables como el APGAR y la HP.
- ◉ Importancia de los factores prenatales para evaluar hipoplasia y necesidad de ECMO, pero los postnatales para HP y la mortalidad.
- ◉ La variable más importante sería la presencia de hígado arriba.

- ◉ Modelo necesita cuidado prenatal estricto para conocer las variables.
- ◉ Gran numero de pacientes
- ◉ Modelo antiguo más fácil de calcular.
- ◉ Gran número de pacientes, pero similares.
- ◉ Se necesitan mejorar las variables prenatales LHR y hipertensión pulmonar