



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

PROGRAMA DE POSGRADO EN ESPECIALIDADES MÉDICAS

CENTRO DE DESARROLLO ESTRATÉGICO E INFORMACIÓN EN SALUD Y  
SEGURIDAD SOCIAL

(CENDEISSS)

HOSPITAL NACIONAL PSIQUIÁTRICO

**“ USO DE ANTIDEPRESIVOS Y ANTIPSICÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO:  
PSIQUIATRIA BASADA EN LA EVIDENCIA”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
PSIQUIATRÍA

AUTOR:

DRA. XITLALY PANIAGUA PÉREZ

TUTORA:

DRA. GLORIA ELENA SALAZAR MONGE

LECTORES:

DR. ALVARO HERNANDEZ VILLALOBOS

DR. ERIC HIRSCH RODRIGUEZ

ABRIL, 2013

## TABLA DE CONTENIDOS

Carta del Jurado.....	ii
Dedicatoria.....	iii
Agradecimiento.....	iv
Listado de Abreviaturas.....	v
Índice General.....	vi

## **DEDICATORIA**

Dedico el presente trabajo a las futuras madres y sus familias, que se ven afectadas por una enfermedad psiquiátrica mayor y quienes motivaron esta investigación.

## AGRADECIMIENTOS

Le doy gracias primeramente a Dios, por haberme dado la capacidad para poder concluir este trabajo.

A mi esposo por su apoyo incondicional, amor, paciencia y motivación. A mis hijos Vernon Andrés y Mariana, quienes me dan ilusión para seguir adelante cada día.

Agradezco a la Dra. Gloria Elena Salazar Monge, pues fue durante la rotación con ella, cuando nació la idea de realizar esta investigación, por aceptar ser mi tutora de sede entonces, y por sus recomendaciones, disposición y motivación de forma desinteresada, para finalmente terminar la investigación.

Al Dr. Álvaro Hernández Villalobos y al Dr. Eric Hirsch Rodríguez, por aceptar ser lectores del presente trabajo y por sus respectivas recomendaciones y disposición para asesorarme.

Doy gracias también a toda mi familia, por el apoyo que me dieron para cumplir con esta meta, en especial a mi madre.

Y finalmente a las Msc. Silvia Navas Orozco y Rocío Benes Pérez por haber estado siempre anuentes a ayudarme con información bibliográfica actualizada.

## **LISTADO DE ABREVIATURAS**

**AAP:** Asociación Americana de Psiquiatría.

**ACO:** Anticonceptivos Orales.

**ACOG:** American College of Obstetrician and Gynecologist.

**ADEC:** Australian Drug Evaluation Committee.

**AERS:** Adverse Events Reporting System.

**AGEMED:** Agencia Española de Medicamentos.

**APA:** Antipsicótico Atípico.

**APG:** Antipsicóticos de Primera Generación.

**ASG:** Antipsicóticos de Segunda Generación.

**BINASSS:** Biblioteca Nacional de Salud y Seguridad Social.

**CI:** Coeficiente Intelectual.

**C<sub>máx</sub>:** Concentración Máxima.

**EE.UU:** Estados Unidos.

**EEG:** Electroencefalograma.

**EKG:** Electrocardiograma.

**FDA:** del inglés “Food and Drug Administration”.

**FPR:** Flujo Plasmático Renal.

**FSH:** Follicle Stimulating Hormone.

**FUR:** Fecha de la Última Regla.

**IC:** Intervalo de Confianza.

**IMAO:** Inhibidores de la Monoaminoxidasa.

**ISRS:** Inhibidores Selectivos de la Recaptación de la Serotonina.

**ISRSN:** Inhibidores de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina

**RCIU:** Retraso de Crecimiento Intrauterino.

**HCG:** Human Chorionic Gonadotropin.

**HPP:** Hipertensión Pulmonar Persistente.

**IgG:** Inmunoglobulina G.

**LSS:** Lilly Safe System.

**OR:** Odds Ratio.

**TAB:** Trastorno Afectivo Bipolar.

**TDM:** Trastorno Depresivo Mayor.

**TEC:** Terapia Electro-Convulsiva.

**TFG:** Tasa de Filtración Glomerular.

**TOC:** Trastorno Obsesivo-Compulsivo.

**VD:** Volumen de Distribución.

**VIH:** Virus de Inmunodeficiencia Humana.

## ÍNDICE GENERAL

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	8
---------------------------	---

### **CAPÍTULO 1**

#### **JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA, ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

1.1 Justificación e Importancia.....	10
1.2 Antecedentes.....	11
1.2.1 Antecedentes Internacionales.....	11
1.2.2 Antecedentes Nacionales.....	13
1.2.3 Antecedentes Locales.....	13
1.3 Planteamiento del Problema.....	13

### **CAPÍTULO 2**

#### **DELIMITACIÓN DE OBJETIVOS**

2.1 Delimitación de Objetivos.....	14
2.1.1 Objetivo Principal.....	14
2.1.2 Objetivos Específicos.....	14

## **CAPÍTULO 3**

### **METODOLOGÍA**

3.1 Metodología.....	15
----------------------	----

## **CAPÍTULO 4**

### **FISIOLOGÍA DEL EMBARAZO**

4.1 Fisiología del embarazo.....	17
4.2 Teratogenia y Toxicidad en la madre.....	22
4.3 Intercambio materno fetal y Farmacocinética en el feto.....	26

## **CAPÍTULO 5**

### **NORMAS FDA**

5.1 NORMAS FDA.....	31
---------------------	----

## **CAPÍTULO 6**

### **ANTIDEPRESIVOS EN EL EMBARAZO**

6.1 Antidepresivos en el embarazo.....	35
6.2 Teratogenicidad y Antidepresivos.....	39
6.3 Síndromes perinatales y Antidepresivos.....	44
6.4 Secuelas en el Desarrollo Postnatal.....	46
6.5 Discusión.....	46

## **CAPÍTULO 7**

### **ANTIPSIKÓTICOS EN EL EMBARAZO**

7.1 Antipsicóticos en el embarazo.....	49
7.2 Teratogenicidad y Antipsicóticos .....	51
7.2.1. Antipsicóticos de Primera Generación (APG).....	51
7.2.2. Antipsicóticos de Segunda Generación (ASG).....	54
7.3. Síndromes Perinatales y Antipsicóticos.....	58
7.3.1. Antipsicóticos de Primera Generación (APG).....	58
7.2.2. Antipsicóticos de Segunda Generación (ASG).....	60
7.4 Secuelas Posnatales y Antipsicóticos.....	60
7.5 Discusión.....	60

## **CAPÍTULO 8**

### **CONCLUSIONES**

8.1 Conclusiones.....	65
8.1.1 Antidepresivos.....	65
8.1.2 Antipsicóticos.....	69
<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>71</b>

## INTRODUCCIÓN

Las enfermedades psiquiátricas que afectan a las mujeres embarazadas, representan hoy en día un reto para el terapeuta, pues el empleo de psicofármacos en ellas es un tema delicado y controversial. Por razones éticas obvias y por motivos de salud, no se han realizado investigaciones en embarazadas al respecto, aunque sí existen estudios observacionales sobre la evolución de las gestantes y sus hijos a lo largo de este periodo; además, no es posible establecer protocolos comunes de actuación dada la complejidad metodológica de realizar estudios durante el embarazo.

Existe, sin embargo, un estudio: El National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy (Registro Nacional de Medicación Antipsicótica en el Embarazo) de Australia, que aspira a establecer una guía de tratamiento de diferentes psicosis durante la gestación tras haber seguido embarazadas medicadas con antipsicóticos (Kulkarni et al, 2008). Este estudio, supone una nueva vía de obtención de evidencia, ya que la mayor parte de la bibliografía disponible hasta la fecha es muy limitada, debido a que, se refiere a estudios de casos únicos y casos/control. Además, la mayoría de las evaluaciones han sido retrospectivas. Existen pocos estudios prospectivos controlados en este campo.

La utilización de psicofármacos durante la gestación es una decisión compleja, ya que no solamente puede incidir en la madre, sino también indirectamente en el feto. Además, se deben manejar dos situaciones distintas concomitantemente: el embarazo y la patología psiquiátrica.

En muchos, si no en la mayoría, de los casos se deberá incluir a la familia, o la red de apoyo más cercana y más fuerte, quienes se deberán tomar en cuenta para ser escuchados e informados en relación con los potenciales efectos adversos de la medicación psicotrópica, así como de las ventajas e inconvenientes de no usar esa medicación y dejar, o no, evolucionar la enfermedad de la madre sin tratamiento psicofarmacológico, con las repercusiones que esto puede representar tanto para la madre, como para el feto y por tanto, para toda la familia. (Medrano et al, 2009).

Para decidir el uso de psicofármacos durante el embarazo se requiere de la evaluación de múltiples riesgos, como la recurrencia del trastorno al suspender la medicación, la teratogenicidad; es decir, el aumento del riesgo de malformación congénita por la exposición a drogas en el primer trimestre cuando ocurre la organogénesis, la toxicidad fetal por los

psicofármacos, así como las secuelas neuroconductuales a largo plazo del tratamiento versus las que se podrían presentar si se decide no administrarlo.

Es importante recalcar que la evaluación del riesgo teratogénico y neuroconductual de una medicación es difícil de realizar, por las variables de confusión que se presentan e incluyen exposición a otras drogas o tóxicos, estado nutricional, edad de la madre, vulnerabilidad genética, tiempo de exposición y dosis del psicofármaco (AAP, 2000).

La meta del tratamiento va a ser siempre minimizar el riesgo de la exposición fetal o neonatal a las drogas y se reserva para las situaciones clínicas en las cuales el riesgo del trastorno psiquiátrico sobre la madre y el feto, sobrepasa el riesgo del tratamiento con el medicamento.

Es por estas razones que surge la necesidad de realizar una revisión actualizada de la información disponible en este tema, así como de guías y recomendaciones internacionales. De esta manera se tratará de asistir farmacológicamente a la paciente embarazada afectada con psicopatología mayor, de forma óptima basado en decisiones conjuntas (el médico tratante junto con la paciente embarazada y su red debidamente informada), de una manera integral, valorando siempre el riesgo/beneficio, según cada caso en particular y de acuerdo con los recursos con los que se dispone en la actualidad en el quehacer cotidiano de la institución.

Para fines de repaso general, se hará un breve resumen sobre nociones generales de la fisiología y farmacología básica durante el embarazo, desde un enfoque psiquiátrico. Se describirá la clasificación oficial FDA americana, por ser la más extendida y aceptada con respecto a estos temas. Luego se realizará una revisión general de dos grupos de categorías de psicofármacos, a saber: antidepresivos y antipsicóticos, por ser los fármacos de uso más extendido en el tratamiento de la psicopatología afectiva y psicótica en la mujer embarazada, de uso más crucial por la gravedad de los síntomas blanco a los que se dirigen; con menor inocuidad en el contexto fisiológico de la gestante –si se le compara con otros grupos de psicofármacos-; y cuyos efectos extensivos pueden abarcar el efecto de otros grupos farmacológicos de uso más riesgoso o del todo contraindicado en embarazo. De esta manera el psiquiatra junto con la paciente y su red de apoyo en caso de requerirlo, pueda tomar una decisión terapéutica más acertada sobre una base de información actualizada.

## **CAPÍTULO 1**

### **JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA, ANTECEDENTES Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

#### **1.1 JUSTIFICACIÓN E IMPORTANCIA DE LA INVESTIGACIÓN**

El presente estudio surge como respuesta al reto de que las enfermedades psiquiátricas, principalmente trastornos psicóticos y afectivos durante el embarazo, constituye todo un desafío para el terapeuta, ya que no sólo debe tomar en cuenta a la mujer embarazada como una paciente, sino a dos o más según sea el caso: el o los productos bajo gestación y las consecuencias de la decisión que pueda tomarse, especialmente porque tanto en el Hospital Nacional Psiquiátrico como en todos los hospitales de la seguridad social del país, se cuenta con un listado oficial de medicamentos limitado en materia de tratamiento psiquiátrico para esta población, además todos poseen efectos secundarios que se deben tomar en cuenta y en realidad el arsenal terapéutico a nivel mundial para esta condición es restrictivo.

El tratamiento de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo con farmacoterapia, conlleva a procesos de decisiones muy complejas, que se tienen que realizar entre la mujer embarazada y su terapeuta, incluso para ser más amplios bajo circunstancias especiales involucraría una decisión de familia.

Según Yonkers y colaboradores (Yonkers et al, 2009), entre el 14% y el 23% de las mujeres embarazadas, tendrán un trastorno psiquiátrico de tipo afectivo durante el embarazo, un 13 % toman tratamiento farmacológico que conlleva a un riesgo obstétrico, de ahí la importancia de las y los clínicos de actualizarse en información para asistir con decisiones asertivas en los tratamientos que se le vaya a dar a este tipo de población.

Es entonces fundamental establecer un tratamiento adecuado, basado en los estándares internacionales y en cada caso particular, para realizar el proceso de toma de decisiones más apropiada para la paciente y su producto de la concepción, pues también se debe tomar en cuenta la influencia funcional de la enfermedad psiquiátrica no tratada en el bebé.

El presente trabajo constituye por tanto, una aproximación al estudio del tema, con el afán de mejorar el quehacer cotidiano en materia de tratamiento psiquiátrico, específicamente antidepresivos y antipsicóticos para las mujeres embarazadas con psicopatología mayor.

## **1.2 ANTECEDENTES**

### **1.2.1 Antecedentes Internacionales:**

Dentro de los antecedentes internacionales se encuentran numerosos trabajos de síntesis y revisiones de literatura, así como guías y recomendaciones, tanto en inglés como en español, que se expondrán más adelante. Entre ellos destaca un estudio: El National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy (Registro Nacional de Medicación Antipsicótica en el Embarazo) de Australia, que como ya se mencionó aspira a establecer una guía de tratamiento de diferentes psicosis durante la gestación tras haber seguido embarazadas medicadas con antipsicóticos (Kulkarni et al, 2008).

Existe también una revisión dirigida por la Dra. Kimberly A. Yonkers, de la Yale School of Medicine (New Haven, Estados Unidos), disponible en formato electrónico, sobre el manejo de la depresión durante el embarazo: un reporte de la Asociación Americana de Psiquiatría y del Colegio Americano de Ginecólogos y Obstetras, publicado en setiembre del 2009, en la edición número 5. Volumen 31, de Psiquiatría Hospital General, por Elsevier. Inc, en donde se realizan recomendaciones según la situación de cada paciente y que se considera importante mencionar en detalle, en la presente investigación.

En el 2008, se publicaron unas Guías de Medicación Psiquiátrica durante el Embarazo y Lactancia (Guidelines on Psychiatric Medication use During Pregnancy and Lactation), en la revista “American Family Physician” de setiembre del 2008 , 15; 78 (6): 772-778, por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos (American College of Obstetrician and Gynecologist - ACOG), a cargo de la Dra. Carrie Armstrong, las cuales también se revisaron en esta investigación.

Se encontró incluso un libro sobre el “Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia” (Euromédice, 2009), dirigido por los Doctores Medrano, Zardoya y Pacheco, del Servicio Vasco

de Salud-Osakidetza del País Vasco. Este libro expone trabajos de revisión sobre el uso en el embarazo de ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, eutimizantes y fármacos para las drogodependencias, además cuenta con una discusión sobre consideraciones ético-legales sobre el tema y finalmente realizan recomendaciones específicas y prácticas, sobre cuáles creen ellos deberían ser los tratamientos de las principales enfermedades psiquiátricas durante el embarazo. Este libro está disponible en formato electrónico, mas no se ha encontrado de forma escrita en Costa Rica.

Dentro de lo más actualizado se encontraron publicaciones en la Revista de Psiquiatría Clínica número 73: 11, de Noviembre del 2012 , por la Dra. Adrienne Einarson, llamado “Publicando resultados estadísticamente significativos con importancia clínica cuestionable, enfocado sobre el uso de antidepresivos en el embarazo”. Esta autora también ha publicado un reporte preliminar sobre tasas de malformaciones mayores en infantes con el uso de Duloxetina durante el embarazo. Y en esa misma revista se publicó otro artículo titulado “Embarazo y Trastorno Bipolar: una Revisión Sistemática”, por Verinder Sharma, MBBs, en el que realiza una revisión de literatura sobre la relación entre el embarazo con el trastorno bipolar, concluye que una vez entendiendo esta relación, se podría también entender las implicaciones del tratamiento perinatal y la causa del trastorno, además sugiere áreas de investigación al respecto.

La Dra. Einarson, es una de las que más ha publicado artículos sobre este tema, es Asistente de Dirección del Programa Motherisk , del Hospital “for Sick Children”, en Toronto, Ontario. Otro de los artículos publicados se titula “Riesgo / Seguridad sobre el uso de Medicación Psicotrópica durante el Embarazo” (Risks / Safety of Psychotropic Medication use during Pregnancy), cuyo objetivo ha sido discutir los modelos actuales de estudio sobre la utilización de fármacos en la mujer embarazada, y proveer información sobre el riesgo/seguridad de los psicotrópicos utilizados en la gestación. La autora comenta que el cuerpo de la evidencia en la literatura, sugiere que estos medicamentos como grupo son relativamente seguros de utilizar pero que la decisión debe ser adecuada a cada caso, con el fin de lograr un óptimo control de la enfermedad psiquiátrica durante el embarazo. Recomienda también que la mujer gestante con psicopatología sea considerada de alto riesgo con una estricta monitorización y control de la madre y su bebé.

Finalmente en Italia, Salvatore Gentile, publica una revisión sistemática sobre terapia con antipsicóticos durante el embarazo temprano y tardío (Antipsychotic Therapy During Early and

Late Pregnancy. A Systematic Review), en Schizophrenia Bulletin vol. 36 no. 3 pp. 518–544, 2010, en esta, analiza la seguridad sobre teratogenicidad estructural de los antipsicóticos tanto de primera como de segunda generación, durante la gestación.

### **1.2.2 Antecedentes Nacionales:**

A nivel nacional, no se han encontrado trabajos o artículos costarricenses referentes específicamente al tema de esta revisión. Para corroborar lo dicho, se tomó como referencia el repositorio de tesis de la biblioteca Dr. Gonzalo González Murillo, del Hospital Nacional Psiquiátrico, así como las bases de datos del BINASSS.

### **1.2.3 Antecedentes Locales:**

No se han realizado trabajos de investigación a nivel local sobre el uso de psicofármacos durante el embarazo; sin embargo, en el Hospital Nacional Psiquiátrico, se cuenta como recurso de tratamiento farmacológico clase B, la clozapina, la cual ha sido una opción para pacientes embarazadas con psicopatología mayor, candidatas a este tratamiento por la severidad de sus síntomas. No se encontraron estadísticas específicamente sobre cuantas embarazadas se han beneficiado de este tratamiento desde la aprobación de su uso; no obstante, representa un futuro tema de investigación y una opción con la que se cuenta actualmente.

## **1.3 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

- El problema se plantea de la siguiente manera: ¿Cuál es la evidencia disponible en la literatura sobre el mejor uso de antidepresivos y antipsicóticos, en el contexto de proceso fisiológico o fisiopatológico de mujer embarazada afectada por una psicopatología mayor?.

## **CAPÍTULO 2**

### **2.1 DELIMITACIÓN DE OBJETIVOS**

#### **2.1.1 OBJETIVO PRINCIPAL**

- Realizar una revisión bibliográfica en materia del uso de psicofármacos antidepresivos y antipsicóticos, para mujeres en contexto de proceso fisiológico o fisiopatológico del embarazo y afectadas por psicopatología mayor.

#### **2.1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Repasar nociones generales de la fisiología y farmacología básica durante el embarazo, desde un enfoque psiquiátrico.
2. Describir la clasificación oficial FDA americana, por ser la más extendida y aceptada con respecto a estos temas.
3. Analizar trabajos de revisión actualizados sobre el uso de antidepresivos y antipsicóticos en el embarazo.
4. Conocer la pertinencia de la prescripción de estos psicofármacos utilizados en las pacientes embarazadas con psicopatología mayor según las recomendaciones encontradas en la literatura internacional.

## CAPÍTULO 3

### 3.1 METODOLOGÍA

Este trabajo se realizará bajo un diseño de estudio monográfico de un tema específico aunque muy amplio en psiquiatría. Por su alcance temporal, es actualizado ya que se toma en cuenta la información publicada en los últimos 10 años principalmente (2002 inclusive, hasta el 2012, y los primeros meses del 2013).

Con respecto a la práctica, encajaría dentro del área clínico-asistencial, pues pretende la aplicación de los resultados de la investigación con fines prácticos. Su naturaleza es teórica, ya que consiste en una discusión de ideas expresadas por otros autores.

Es de carácter descriptivo analítico, porque además de describir los resultados encontrados en las investigaciones publicadas se realiza discusión sobre los hallazgos.

El planteamiento del tema se realiza bajo el método de pregunta, para la cual se busca una respuesta en la bibliografía psiquiátrica. Las preguntas según nos lo dice Gregory Gray, en su libro "Psiquiatría Basada en la Evidencia", suelen estar divididas en dos categorías: preguntas de primer orden y de segundo orden.

Las de *primer orden*, se refiere a hechos relativamente bien establecidos, son preguntas cortas, para las que se puede encontrar una respuesta más adecuada en los libros de referencia o de texto.

Las de *segundo orden*, por el contrario, se refieren a la mejor información actual sobre el diagnóstico, tratamiento o pronóstico de un trastorno, encuentran una respuesta más adecuada en los artículos de investigación, que en los libros de texto, ya que implican información que todavía no está consolidada por cuanto es un conocimiento nuevo (Gray, 2004).

En el caso de esta investigación, la pregunta planteada es de segundo orden "¿Cuál es la evidencia disponible en la literatura sobre el mejor uso de antidepresivos y antipsicóticos, en el contexto del proceso fisiológico o fisiopatológico de la mujer embarazada afectada por una psicopatología mayor?", las pacientes serían "las mujeres embarazadas con psicopatología

mayor”, la intervención corresponde a los “antidepresivos y antipsicóticos”, la comparación lleva implícito el resto de las mujeres no embarazadas, y el resultado “el mejor uso de psicofármacos”.

Los textos seleccionados corresponden a fuentes primarias y secundarias y se analizan según la estrategia de las 4S de Haynes, que incluye “sistemas, sinopsis, síntesis y estudios” (*systems, synopsis, synthesis, and studies*), esta estrategia da prioridad a los resúmenes breves sobre las revisiones más largas y es apropiada para responder preguntas clínicas en la práctica asistencial. (Gray, 2004)

En esta investigación se revisaron: sistemas, sinopsis, síntesis y estudios, accedidos gracias a la accesibilidad a bases de datos por la Biblioteca Médica Dr. Gonzalo González Murillo, del Hospital Nacional Psiquiátrico y Medline, utilizando PubMed, con la interfaz Clinical Queries (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/static/clinical.html>) otras bases de datos utilizadas: Cochrane Database of Systematic Reviews, Evidence Base Mental Health, Clinical Evidence, Public Library of Science, Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness, y EMBASE).

## **CAPÍTULO 4**

### **4.1 FISIOLÓGÍA DEL EMBARAZO**

Durante el embarazo se producen miles de cambios fisiológicos que repercuten prácticamente en todos los órganos y sistemas del cuerpo. Estas adaptaciones permiten que la madre se acomode a la demanda metabólica de la unidad feto placentaria y resista la hemorragia del parto. Es esencial que el profesional de salud conozca estos cambios porque podrían remedar una enfermedad. Además, pueden alterar la respuesta de la paciente a medicamentos, al estrés de los traumatismos, o incluso quirúrgicos y exigir modificaciones de los protocolos normalizados de actuación.

Por tanto, es de especial importancia considerar el establecimiento de una terapia farmacológica durante el embarazo, ya que los cambios fisiológicos que sufre una mujer durante este estado, tiene implicaciones en el comportamiento farmacocinético en sus cuatro fases de secuencia (Absorción, distribución, metabolismo y eliminación ) y farmacodinámico de las drogas, y están presentes desde las primeras semanas de gestación hasta aproximadamente los 15 días posparto. (Hill y Pinkipagh, 2008).

Dentro de los cambios que ocurren a nivel gastrointestinal, se destaca que la elevación de la progesterona, los factores mecánicos y el incremento en el tamaño del útero contribuyen al retraso del vaciamiento gástrico y al incremento de su volumen. La motilidad gástrica desciende aún más durante el parto y permanece retrasada en el periodo puerperal inmediato. Este descenso de la motilidad gástrica, el aumento de mucosidad mediado por la progesterona y la prolongación del tránsito gastrointestinal pueden inducir estreñimiento y alterar la biodisponibilidad de los medicamentos (Salazar, 2010), enlenteciendo o reduciendo la absorción de los fármacos que se administran por vía oral, con aumento del tiempo máximo de acción y disminución de la concentración máxima de acción (Frederiksen, 2001). Por otra parte, el incremento de la producción del moco gástrico, fomenta la ionización de los ácidos débiles dificultando su absorción, este fenómeno afecta principalmente los fármacos que se toman esporádicamente (Medrano et al, 2009). Además, la elevación de la progesterona reduce el tono del esfínter esofágico inferior y aumenta la producción placentaria de gastrina, elevando la acidez gástrica. Estos cambios contribuyen a la mayor incidencia de esofagitis de reflujo y de pirosis, que afecta

a una cifra de entre el 50 y el 80% de las mujeres embarazadas (Hill y Pinkipagh, 2008), lo cual también puede afectar la absorción digestiva de muchos fármacos o incluso determinar que se prescindan de otros que, como los antidepresivos ISRS, que podrían potenciar la náusea o el vómito (Medrano et al, 2009).

Las transaminasas y la bilirrubina disminuyen ligeramente en la gestación pero la fosfatasa alcalina aumenta como consecuencia de su producción placentaria. (Hill y Pinkipagh, 2008)

Dado el hipermetabolismo que se presenta durante el embarazo, se puede exagerar el metabolismo hepático de primer paso y reducir la fracción activa de determinados productos. En conjunto, y en resumen, los cambios fisiológicos en el aparato digestivo pueden reducir la absorción de fármacos administrados por vía oral, aunque por lo general, sin una gran trascendencia. Los fármacos que se administren por vía intramuscular, en cambio, se absorberán más rápidamente, debido a la vasodilatación gravídica. (Medrano et al, 2009).

La distribución de los fármacos también sufre alteraciones durante la gestación, recordemos que la distribución depende de factores como su hidrosolubilidad, su capacidad para atravesar las membranas celulares o su grado de unión a las proteínas plasmáticas. Los fármacos hidrosolubles tienden a permanecer en el compartimiento extracelular (intravascular), mientras que los lipofílicos tienen una distribución tisular más amplia. El Volumen de Distribución (VD) es el volumen total en el que debería estar distribuida uniformemente la cantidad administrada de medicamento, para que tenga en todos los órganos o compartimentos la misma concentración que tiene en el plasma. Los fármacos liposolubles, cuya concentración plasmática es baja, tienen un VD muy superior al de los compuestos hidrosolubles o con alto grado de unión a proteínas plasmáticas (Medrano et al, 2009). Tal es el caso de los psicótropos, que en casi todos los casos son altamente liposolubles y dado que en el embarazo se incrementa el tejido adiposo, el volumen de distribución de estos aumenta. El efecto de dilución inducido por el aumento del VD queda compensado, en cierta medida, por la disminución de las concentraciones de las proteínas plasmáticas circulantes, como la albúmina (Frederiksen, 2001), lo cual a su vez incrementa la distribución de muchos compuestos hacia la fracción libre de éstos e influye en su biodisponibilidad (Schatzberg, 2006).

Con respecto a la homeostasia del agua corporal, se presenta una expansión del volumen plasmático materno durante el embarazo para que los órganos vitales, entre ellos la unidad útero placentaria y el feto, puedan perfundirse adecuadamente, y para prepararse frente a las pérdidas de sangre asociadas al parto. El agua corporal total pasa de 6,5 L a 8,5 L al final de la gestación. La rápida expansión del volumen sanguíneo comienza entre la sexta y la octava semana de gestación y alcanza una meseta hacia las 32–34 semanas (Brown, 1994). El mayor aumento del volumen plasmático, en torno a 1.000–1.500 mL, con relación al volumen eritrocítico, explica la hemodilución y la anemia fisiológica (Hill y Pinkipaugh, 2008). Estos cambios además producen un aumento del gasto cardiaco al mismo tiempo, que reducen la concentración de albúmina, principal proteína a la que se unen los fármacos, acarreando un aumento de la fracción libre de los fármacos, como ya se mencionó. Esta reducción de albúmina viene dada además por otros factores como el aumento del catabolismo proteico y, sobre todo, por la disminución de la síntesis de albúmina. Desde el punto de vista farmacocinético, el incremento de la volemia se traduce en un aumento del volumen de distribución (VD) de los fármacos hidrofílicos, con una dilución aparente que se refleja en una menor concentración máxima (C<sub>máx</sub>) (Frederiksen 2001; Salazar 2010).

A nivel hepático, se presenta un metabolismo que está globalmente acelerado durante el embarazo (Salazar 2010), por estímulo estrogénico, aunque el efecto hormonal sobre las distintas isoenzimas del citocromo P450, vía de transformación de muchos fármacos, es variado. La actividad del 1A2 está reducida, lo que puede dar lugar a una potenciación de la acción de fármacos que, como la olanzapina, son metabolizados por esta isoenzima (Medrano et al, 2009). En cambio, aumenta la actividad de la 3A4, lo que podría reducir la efectividad de los muchos psicofármacos en cuyo metabolismo participa. La actividad de la enzima 2D6 del citocromo P450 aumenta durante el embarazo en todas las mujeres, excepto en las que pertenecen genéticamente al grupo de metabolizadores 2D6 lentos. En el tejido placentario también hay numerosas enzimas del citocromo P450, aunque la actividad de las enzimas placentarias parecer ser considerablemente inferior a la que presentan las enzimas hepáticas (Schatzberg, 2006 ). Por otra parte, la tendencia a la colestasis reduce la excreción biliar de los fármacos conjugados. (Medrano et al, 2009).

La fisiología renal, quizá sea la primera en modificarse durante el embarazo. Al principio ocurre una vasodilatación sistémica, probablemente asociada a los efectos hormonales de la progesterona y de la relaxina. Lo primero que ocurre es una dilatación de los vasos renales y, como consecuencia, se presenta un incremento compensador de la tasa de filtración glomerular (TFG) en un 40–65% y del flujo plasmático renal (FPR) llegando a alcanzar incrementos de hasta el 60-80%, comparado con valores previos al embarazo (Frederiksen, 2001), lo cual influye en la eliminación de los fármacos. La excreción de proteínas y de albúmina también aumenta en la orina. Al parecer, relacionada con el aumento de la TFG y a los cambios en la selectividad de la carga de la membrana glomerular. El sodio se tiende a retener en la gestación (900–950 mEq al final del embarazo), lo que ayuda a sostener la expansión plasmática en los vasos dilatados. El aumento de la filtración glomerular puede alterar la depuración de los medicamentos que se excretan por los riñones, por ejemplo favoreciendo la eliminación de fármacos que son excretados directamente por vía renal, como el amisulpride, y reduciéndose discretamente en sus niveles plasmáticos (Hill y Pinkipagh, 2008).

Las adaptaciones fisiológicas cardiovasculares que tienen lugar en el embarazo, facilitan un mejor aporte de oxígeno a los tejidos maternos y fetales. El corazón experimenta una remodelación importante durante el embarazo. Las cuatro cavidades aumentan de tamaño, sobre todo la aurícula izquierda (Fujitani, 2005). La distensión auricular y el aumento en la producción de estrógenos durante el embarazo reducen el umbral de las arritmias, por lo que se debe tener precaución con fármacos que contengan algún efecto arritmogénico. El espesor de la pared ventricular izquierda retorna a las medidas previas al embarazo unos 6 meses después del parto. (Hill y Pinkipagh, 2008)

El gasto cardíaco aumenta de un 30 a un 50%, de 4L/min a 6L/min, sobre todo en los dos primeros trimestres del embarazo (Yeomans, 2005), principalmente por el incremento del volumen sistólico de entre el 20 y el 50%. El flujo sanguíneo renal justifica el 20% del gasto cardíaco materno. Los incrementos de los receptores miocárdicos alfa mediados por los estrógenos determinan un aumento de la frecuencia cardíaca de entre 10 y 20 latidos por minuto. El gasto cardíaco empieza a aumentar gradualmente hacia las 8–10 semanas de gestación y alcanza un máximo hacia las 25–30 semanas. El aumento del gasto cardíaco, incrementa el

aporte tisular de la medicación y acelera la liberación de medicamentos por vía intravenosa, como los preparados de inducción.

La *hipotensión materna* en decúbito supino, ocurre cuando la mujer embarazada adopta esta postura, en la que el útero comprime la vena cava superior y la aorta abdominal. La progesterona produce una vasodilatación que, asociada a la menor resistencia del lecho placentario, hace que las resistencias vasculares sistémicas disminuyan en un 15% y que también lo haga la presión arterial. Las presiones arteriales sistólica diastólica disminuyen entre 5mmHg y 15mmHg y alcanzan el punto más bajo a las 28 semanas de la gestación. Luego, la presión arterial retorna durante el tercer trimestre a los valores previos al embarazo (Hill y Pinkipough, 2008). Es por eso que fármacos con efecto hipotensor se deben administrar con cautela.

Los Cambios respiratorios, se presentan principalmente en las primeras fases del embarazo, pero después, todo se mantiene prácticamente inalterado. Destaca, el edema y la hiperemia en la mucosa nasal y respiratoria por el aumento de los estrógenos y del volumen sanguíneo durante el embarazo, percibidos como congestión y rinitis. Así como, el aumento de la profundidad respiratoria por elevación de la progesterona sérica en el primer trimestre del embarazo que estimula los centros respiratorios bulbares del encéfalo, con lo que se incrementa la ventilación alveolar (Hill y Pinkipough, 2008).

Dentro de los cambios hematológicos, es importante mencionar la anemia fisiológica por dilución debido al aumento del volumen plasmático con relación al eritrocítico, y por la transferencia de los depósitos de hierro al feto. En la gestación se aprecia una leucocitosis mediada por los adrenocorticoides que llega hasta 14.000/mm<sup>3</sup>. Los recuentos pueden alcanzar 30.000/mm<sup>3</sup> durante el parto y el puerperio. El número de plaquetas puede ser menor en el embarazo por su agregación pero se mantiene, no obstante, dentro de la normalidad. Las concentraciones plasmáticas de las proteínas, sobre todo de la albúmina, descienden durante el embarazo, alterando las concentraciones plasmáticas máximas de los fármacos que se unen a proteínas. A medida que se expande el útero, la compresión venosa dificulta el retorno venoso de la parte inferior del cuerpo. Antes de inducir la anestesia para ya sea procedimiento quirúrgico o terapia electroconvulsiva se recomienda colocar medias de compresión neumática, lo cual mejora el retorno venoso y protege frente al riesgo de tromboembolia (Hill y Pinkipough, 2008).

Las modificaciones en aparatos y sistemas, oscilaciones hormonales y enzimáticas que alcanzan a todos los tejidos y líquidos corporales durante el embarazo, son los factores responsables de observar diferentes efectos clínicos. Por otra parte, la creación de una nueva red vascular representada por la placenta y el feto, no sólo denota un compartimiento más por donde circularán las drogas, sino otro paso dinámico y significativo en el metabolismo, excreción y almacenamiento de las mismas, así como su potencial efecto sobre un nuevo ser, el feto, pudiendo alcanzarlo hasta la vida extrauterina, bien por repercusiones directas, niveles residuales o lactancia materna. ( Paul et al, 2007)

#### **4.2 TERATOGENIA Y TOXICIDAD EN LA MADRE**

Cuando se habla de efectos de fármacos en general durante el embarazo, nos hace pensar en la palabra "teratogénesis", esta viene del griego "teratós", que significa "monstruo" y se refería a malformaciones macroscópicas que eran evidentes a simple vista en los bebés recién nacidos, pero actualmente se incluyen otras no tan aparentes, como el retraso de crecimiento o muerte intrauterina, alteraciones neuroconductuales de aparición tardía y otras deficiencias funcionales no perceptibles en el momento del nacimiento, pero que se originaron a raíz del efecto de un agente ambiental llamado "teratógeno", durante la vida intrauterina (Medrano et al, 2009). Los factores ambientales causan 7 a 10% de las anomalías congénitas, y no es sino hasta que se inicia la diferenciación celular que producen su efecto, si afectan estadios más tempranos pueden causar la muerte del embrión (Moore y Persaud, 1995).

Aunque el embrión humano se protege bien en el útero, estos agentes teratógenos, causan alteraciones del desarrollo consecutivas a la exposición materna a los mismos. Un teratógeno es cualquier agente que produce anomalía congénita o aumenta la frecuencia de una anomalía en la población (Moore y Persaud, 1995), pueden ser químicos, físicos, infecciosos, o nutricionales. Los fármacos pueden ser uno de ellos y de especial interés en este trabajo, los agentes psicofarmacológicos.

Cuando se considera la posible teratogenicidad de un agente (Fármaco o sustancia química), se deben tomar en cuenta tres principios básicos:

1. **Periodos críticos del desarrollo humano:** la etapa de desarrollo de un embrión en la que se presenta un agente, determina su susceptibilidad a un teratógeno. El periodo más

crítico es cuando se encuentra al máximo la división y la diferenciación celular y la morfogénesis, en el periodo organogénico, que se extiende desde el día 20 hasta el día 70 después de la fecha de la última regla (FUR), durante este periodo los teratógenos inducen anomalías congénitas mayores. En el periodo previo a la implantación (en torno al quinto y al octavo día posfecundación, en ocasiones la mujer ni siquiera sabe que está embarazada) no existe una diferenciación de los órganos o las estructuras que los generarán, por lo que realmente no hay un riesgo inminente de anomalías, ya que las células son pluripotenciales y en caso de que alguna se viera afectada, podría ser sustituida por otra, es decir, se da la ley de «todo o nada», de manera que, o bien el embrión se ve totalmente destruido, o sobrevive y se implanta para seguir su desarrollo. Es un periodo en el que puede incluso no ser posible discernir si un agente es teratógeno o no (Medrano et al, 2009).

Los defectos fisiológicos, las anomalías morfológicas menores (ej. oído externo) y las alteraciones funcionales (como retraso mental) resultan de alteraciones del desarrollo fetal, ya en el periodo de diferenciación y crecimiento tisular y orgánico (Moore y Persaud, 1995) (tras la organogénesis) que engloba hasta la semana 32.

Por último, en los dos últimos meses del embarazo, el riesgo malformativo es escaso, pero pueden aparecer problemas funcionales, como la hipertensión pulmonar descrita con ISRS. Tras el nacimiento, pueden presentarse tanto fenómenos inmediatos y reversibles, (síndrome de abstinencia a benzodiazepinas, síndrome de discontinuación de anti-depresivos), como otros de presentación más tardía, entre los que figuran las anomalías del desarrollo psicomotor, que se asocian a la exposición intraútero a algunos antiepilépticos (Medrano et al, 2009), es entonces cuando se menciona la “*toxicidad fetal*”, la cual hace referencia a un espectro de síntomas físicos y conductuales observados en el periodo neonatal agudo que son atribuidos a la exposición de drogas en un periodo cercano al nacimiento.

2. **Dosis del fármaco o sustancia química:** para que un fármaco se considere teratógeno se debe observar una relación entre dosis y respuesta , cuanto mayor sea la exposición durante la gestación, más grave será el efecto fenotípico (Moore y Persaud, 1995) o sea que existe una relación entre la dosis del fármaco (o su concentración y el efecto)

aceptándose que existe un umbral por debajo del cual no se producirían consecuencias en el bebé. Algunos fármacos son teratógenos para algunas especies, y no para otras (el caso clásico es la talidomida), lo que justifica que la clasificación al efecto de la FDA no dé por supuesto que la seguridad o toxicidad en animales deba tener su paralelismo en la especie humana. La causa de esta especificidad se supone relacionada con factores farmacocinéticos, receptoriales o incluso ambientales (Medrano et al, 2009).

3. **Genotipo (constitución genética) del embrión:** este principio determina si un agente alterará su desarrollo. Tal es el caso de la fenitoína, el cual es un teratógeno bien conocido que afecta 5-10% de los embriones que se expongan a ella, produciendo "Síndrome Fetal de Fenitoína" (retraso de crecimiento intrauterino (RCIU), microcefalia, retraso mental, sutura metópica (frontal) en reborde, pliegues epicantales internos, ptosis palpebral, puente nasal ancho deprimido, hipoplasia de uñas, falanges distales o ambas y hernias); no obstante, casi un tercio de los embriones expuestos sólo tienen algunas anomalías congénitas y más de la mitad no se afecta.

Otros factores a tomar en cuenta son: la cinética y toxicidad en la madre, como ya se mencionó, durante el embarazo se dan modificaciones en la farmacocinética y la farmacodinamia de los medicamentos. Los productos de gran peso molecular no atraviesan la placenta y los que no alcanzan concentraciones plasmáticas importantes en la madre pasan con más dificultad a la circulación fetal. Una vez ha traspasado estas barreras, el fármaco será distribuido, metabolizado y excretado por el feto, pasando al líquido amniótico y pudiendo ser nuevamente incorporado por absorción digestiva, por lo que también son factores a tomar en cuenta el filtro placentario, y la cinética fetal.

Pueden presentarse según todos estos factores incidan, las "*Secuelas neuroconductuales*" en el feto, las cuales se refieren a las secuelas de tipo cognitivo y/o conductual a largo plazo que se presenta durante el desarrollo de un niño expuesto in útero a un tratamiento farmacológico, en el caso de este estudio, a un antidepresivo o antipsicótico.

Durante el embarazo, el uso de medicamentos de prescripción es sorprendentemente alto. Un 40-90% de mujeres en estado de gestación consume al menos un fármaco, según Cohen et al, en el 80% de las gestantes se prescriben fármacos, y que más de la tercera parte de estas toma algún psicótropo (citado por Schatzberg, 2006). Varios estudios indican que algunas toman hasta un promedio de cuatro y casi la mitad de estas mujeres los utiliza durante el primer trimestre del embarazo, a pesar de ello, menos del 2% de las anomalías congénitas dependen de las drogas y fármacos (Moore y Persaud, 1995).

Las mujeres deben evitar cualquier medicamento en el primer trimestre, sobre todo en las primeras 8 semanas después de la concepción (10 semanas después de la fecha de la última regla (FUR)), a menos que exista una razón de peso medicamente justificada, basado en la valoración del riesgo / beneficio.

Cuando el médico realiza una valoración del cociente riesgo / beneficio de una mujer que sufre enfermedad mental y queda embarazada, lo primero a tomar en cuenta es que la exposición del feto va a tener lugar de todos modos sea al tratamiento o a la enfermedad materna, por lo que si se recomienda no utilizar tratamientos, no se está eliminando el riesgo, sino que se quita uno pero se tiene el otro, el de exponer al embrión o feto a la enfermedad materna no tratada (Schatzberg, 2006).

Otro factor a tomar en cuenta en la valoración del riesgo/beneficio es el conocimiento de los diferentes mecanismos de exposición del niño. En el contexto de la enfermedad psiquiátrica perinatal, la exposición fetal/neonatal, puede ser directa (cualquier sustrato biológico o farmacológico que entre en contacto directo con el niño) o indirecta (la influencia de dicho sustrato sobre el ambiente que rodea al niño).

La exposición directa a los psicotrópicos se da por sentado, pues todos los psicotrópicos estudiados hasta el momento atraviesan la placenta, la mayor parte alcanza el líquido amniótico (Schatzberg, 2006). Además hay exposición directa a la enfermedad que sufre la madre a través de las modificaciones hormonales e inmunológicas que tienen lugar en la circulación materno-fetal.

La exposición indirecta, también es posible sea a la enfermedad o al tratamiento, pero puede ser menos aparente. Un niño puede estar expuesto a la enfermedad de la madre a través del

comportamiento materno, como la falta de cumplimiento de los cuidados prenatales, nutrición materna insuficiente, aumento de consumo de drogas, tabaco y/o alcohol, por las deficiencias en el vínculo madre-hijo y por los problemas del ambiente familiar. Se ha evidenciado que la misma depresión materna puede causar retraso del crecimiento intrauterino, incrementar el riesgo de parto prematuro y de otras complicaciones obstétricas e incluso precipitar la aparición de cambios comportamentales duraderos en el niño, además se asocia a alteraciones biológicas en el niño, como elevación de las concentraciones séricas de cortisol y catecolaminas en las mujeres que presentan depresión durante el tercer trimestre de la gestación se correlaciona con las concentraciones urinarias de estos sustratos en los niños a las 24 horas del parto.

La exposición indirecta al tratamiento psicofarmacológico, se presenta a través de los efectos adversos asociados a la medicación (somnolencia, alteraciones del apetito, etc) (Schatzberg, 2006).

Aunque en tratamientos crónicos este tipo de complicaciones no es frecuente, en ocasiones los fármacos pueden ser teratógenos para el feto de forma indirecta, al ejercer su toxicidad en la madre (Millar et al, 2007). Los secundarismos cardiovasculares, en particular, pueden tener repercusiones serias para el feto y determinar un nacimiento pretérmino o el aborto. (Medrano et al, 2009).

#### **4.3 INTERCAMBIO MATERNOFETAL Y FARMACOCINÉTICA EN EL FETO**

La placenta es un órgano fetomaterno con dos componentes: **a.** Porción fetal grande, que se desarrolla a partir del saco coriónico y **b.** Porción materna pequeña que se deriva del endometrio (Moore y Persaud, 1995), empieza a formarse en la segunda semana de vida intrauterina y adquiere su forma definitiva aproximadamente en el tercer mes. En la especie humana su estructura hemocorial (o discoidal), hace que el tejido embrionario penetre en el endometrio hasta contactar con la sangre materna (Medrano et al, 2009). La placenta tiene tres funciones principales: Metabolismo, transporte de sustancias (Oxígeno y dióxido de carbono), y secreción endocrina.

Al inicio del embarazo, la placenta sintetiza glucógeno, colesterol y ácidos grasos que sirven como fuentes de nutrientes y energía para el embrión y feto.

La placenta y el cordón umbilical, actúan como mecanismo de transporte entre la madre y el feto, los mecanismos de transporte placentario son:

- **Difusión simple:** es el mecanismo principal de transferencia, utilizado principalmente para la transferencia de medicamentos y xenobióticos. El movimiento es proporcional a la gradiente de concentración del medicamento a través de la placenta, es decir, para sustancias que pasan de áreas de mayor a menor concentración, hasta que se establece el equilibrio.
- **Difusión facilitada:** mecanismo de transferencia placentaria mediada por carrier, pero no dependiente de energía. Hay transporte a través de cargas eléctricas. Permite la transferencia de compuestos endógenos como la glucosa. No utilizado para el transporte de fármacos.
- **Transporte activo:** mecanismo de transferencia mediante un carrier, que requiere de energía para transportar compuestos en contra de una gradiente de concentración. Utilizado para el transporte de nutrientes esenciales como aminoácidos y calcio.
- **Arrastre de solventes:** Los movimientos de agua a través de la placenta podrían influenciar el transporte de medicamentos. Mecanismo de importancia remota.

A través de la placenta, los nutrientes pasan de la sangre materna a la sangre fetal y los materiales de desecho del feto a la madre (Moore y Persaud, 1995), permitiendo así el intercambio de sustancias y gases, de modo que garantiza la respiración, nutrición y excreción del feto.

Al mismo tiempo, la placenta es un órgano endocrino que sintetiza hormonas proteínicas como la gonadotropina coriónica humana (hCG), que aparece en el quinto o sexto día de gestación (secretada entonces por el sincitiotrofoblasto) y promueve la secreción de progesterona, estrógenos, testosterona y hormona folículo estimulante (FSH por sus siglas en idioma inglés). Asimismo, la placenta produce lactógeno placentario humano (o somatomotropina coriónica humana), vinculada, entre otros procesos, a la mamogénesis y lactogénesis. Así como estrógenos y progestágenos.

La placenta actúa como una barrera lipídica que impide el paso hacia el feto de células maternas o bacterias. Sin embargo, sí puede ser traspasada por virus que la atacan, como el virus de

inmunodeficiencia humana (VIH) (lo que explica la transmisión vertical de la infección durante el embarazo). También la atraviesan productos de un peso bajo molecular y anticuerpos tipo inmunoglobulina G (IgG). (Medrano et al, 2009).

La mayor parte de los fármacos y otras sustancias del plasma materno atraviesan la placenta y se encuentran en el plasma fetal. A medida que avanza el embarazo, el adelgazamiento de la membrana placentaria facilita el paso de fármacos (Moore y Persaud, 1995). El principal factor limitador del paso de fármacos a través de la placenta es el flujo placentario, que alcanza los 500 a 700 ml/minuto. Los fármacos atraviesan la membrana placentaria por difusión pasiva. Los productos lipofílicos y los no ionizados pasan al feto con más facilidad, mientras que los que tienen una fracción libre muy baja por estar mayoritariamente unidos a las proteínas plasmáticas pasarán en cantidades muy pequeñas, al igual que los fármacos (o sustancias de empleo farmacológico, como la insulina) de elevado peso molecular. (Medrano et al, 2009).

En el caso de los psicótopos, se considera que todos atraviesan la placenta, pero la exposición del feto varía en intensidad. Schatzberg agrupa las tasas de transferencia placentaria en tres categorías:

- Tipo I o transferencia completa: las concentraciones de los fármacos tipo I se equilibran rápidamente entre los compartimientos materno y fetal.
- Tipo II o transferencia excesiva: las concentraciones fetales son superiores a las maternas.
- Tipo III o transferencia incompleta: las concentraciones fetales son inferiores a las maternas.

A pesar de que no hay pruebas inmediatas del paso de los psicótopos a través de la placenta, se han observado diferencias significativas en las tasas de transferencia placentaria entre los antidepresivos del grupo ISRS. Los determinantes más importantes de la tasa de transferencia placentaria de un fármaco son: su peso molecular, su liposolubilidad, su grado de ionización y su grado de unión a proteínas (Schatzberg, 2006).

Los fetos presentan diversas características fisiológicas: como un alto volumen de agua corporal total, 94% del peso en el feto de 10 semanas de gestación y 75% del recién nacido a termino, con una distribución del mismo en mayor porcentaje para él líquido extracelular, un 53%, que para él

liquido intracelular, 47%, relación muy diferente a la observada en el adulto. Además presentan una baja masa muscular, un elevado gasto cardíaco, un gran hígado con baja actividad de enzimas hepáticas, alto flujo sanguíneo cerebral, inmadurez de la barrera hematoencefálica con intensa permeabilidad, menor cantidad de proteínas (por lo que la unión del fármaco a proteínas es menor en el feto ) y poco contenido de mielina, que sumados estos factores constituyen una combinación para potenciar los efectos de medicamentos exógenos sobre el sistema nervioso central (Schatzberg, 2006).

Las drogas son eliminadas del feto por tres mecanismos:

- Metabolismo
- Excreción urinaria
- Difusión hacia la madre (retrograda)

El hígado fetal desarrolla procesos oxidativos a partir de la octava semana de vida intrauterina, aunque de forma incompleta por inmadurez funcional. Por otra parte, como el 50% de la circulación fetoplacentaria no pasa por el hígado (vena umbilical), sólo se metaboliza una parte de los fármacos, que se transforma en moléculas más hidrosolubles, característica que dificulta su retorno a la circulación materna a través de la placenta. De esta manera, los productos del metabolismo, muchos de ellos activos, tienden a acumularse en compartimiento fetal. Los sistemas enzimáticos en el feto maduro están presentes, sobre todo los enzimáticos microsomales hepáticos, pero son en su mayoría menos eficaces que el de los adultos, por lo tanto esta vía es muy limitada y los posibles efectos de las drogas impredecibles.

La segunda forma de eliminación, es la renal, siendo excretados al liquido amniótico las fracciones puras o sus metabolitos hidrosolubles, de ahí se reincorporan al feto por deglución, entrando nuevamente a circulación sistémica una vez absorbidas del tracto gastrointestinal (Tejada , 2007).

Otro fenómeno que interviene en el acúmulo de fármacos en el compartimiento fetal es el llamado «atrapamiento iónico», en virtud del cual el pH ligeramente más bajo de la sangre fetal hace que las bases débiles se ionicen y no atraviesen la placenta de vuelta hacia la circulación materna (Medrano et al, 2009).

La fisiología materna y fetal es compleja, especialmente en materia de farmacocinética y farmacodinamia de los agentes medicamentosos, por lo que es importante para el médico tratante, repasar y tener presentes estos mecanismos.

## **CAPÍTULO 5**

### **5.1 NORMAS FDA**

La FDA (*Food and Drug Administration: Administración de Alimentos y Medicamentos*) es la agencia del gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de alimentos (tanto para personas como para animales), suplementos alimenticios, medicamentos (humanos y veterinarios), cosméticos, aparatos médicos (humanos y animales), productos biológicos y derivados sanguíneos.

La FDA es una división del Departamento de Salud y Servicios Humanos, en vista de la relevancia que tienen los medicamentos durante el embarazo, introdujo un sistema de clasificación de agentes farmacológicos, en términos de riesgo para el feto. (Tabla 1)

Ningún psicofármaco ha sido aprobado por la FDA para su uso durante el embarazo, por esto, su empleo depende de la valoración de los riesgos y los beneficios que se pueden obtener con el tratamiento. Esta decisión debe ser consensuada del médico o la médica, con la embarazada y su pareja, y todo debe quedar documentado en el expediente de salud (Paton, 2008). Es importante tomar en cuenta que en este sistema de clasificación de la FDA, la diferencia entre la categoría B y la categoría C, es mínima, pues en ninguna de estas 2 categorías, hay estudios en humanos y en la C, se autoriza administrar si el beneficio justifica el riesgo si es que se ha demostrado o no.

**Tabla 1. Categorías de Fármacos en embarazo, según FDA.**

CATEGORIA	CLASIFICACION FDA
A	<p><b>Estudios controlados en los que se ha demostrado ausencia de riesgo:</b></p> <p>Los estudios bien diseñados y controlados en mujeres no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre (tampoco existe riesgo evidente en los trimestres posteriores), y la posibilidad de daño fetal parece remota.</p>
B	<p><b>Ausencia de evidencia de riesgo en el ser humano:</b></p> <p>Estudios realizados con animales de experimentación, no indican riesgos para el feto, pero no existen estudios controlados en mujeres embarazadas; o bien, estudios de reproducción con animales han mostrado efectos adversos (que no sean disminución de la fertilidad) que no están confirmados en estudios controlados en gestantes en el primer trimestre (y no existe riesgo evidente en los trimestres posteriores).</p>
C	<p><b>No se puede descartar el riesgo:</b></p> <p>Estudios con animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos, en el embrión u otros), pero no existen estudios controlados con mujeres; o bien, no se dispone de estudios ni con mujeres ni con animales; sin embargo, los fármacos deben administrarse si el beneficio terapéutico justifica el riesgo potencial para el feto</p>
D	<p><b>Evidencia positiva de riesgo:</b></p> <p>Existe evidencia positiva de riesgo para el feto humano, según los datos obtenidos en los estudios de investigación tras la comercialización del fármaco, pero se acepta su empleo en mujeres embarazadas, a pesar del riesgo (por ejemplo, si el fármaco es necesario por una situación de riesgo vital, o por una enfermedad grave en la que pueden prescribirse fármacos más seguros o éstos resultan ineficaces).</p>
X	<p><b>Contraindicación durante el embarazo:</b></p> <p>Estudios con animales o con humanos, así como la investigación realizada antes y después de la comercialización del fármaco, han demostrado alteraciones fetales, o existe evidencia de riesgo fetal basándose en la experiencia humana, o ambas cosas a la vez, y el riesgo de su uso en embarazadas sobrepasa claramente cualquier posible beneficio. El fármaco está contraindicado en mujeres que estén o pudieran estar embarazadas.</p>

Tomado de: Schatzberg, 2006 / Menon, 2008 / Medrano et al, 2009.

**Tabla 2.** Clasificación de la FDA para los antidepresivos según el riesgo fetal.

<b>ISRS (Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina)</b>	<b>Categoría FDA</b>
Citalopram	C
Escitalopram	C
Fluoxetina	C
Fluvoxamina	C
Sertralina	C
Paroxetina	D
<b>ATC (Antidepresivos Tricíclicos)</b>	
Amitriptilina	C
Clomipramina	C
Desipramina	C
Doxepina	C
Imipramina	C
<b>Nuevos Antidepresivos</b>	
Bupropion	C
Duloxetina	C
Mirtazapina	C
Nefazodona	C
Trazadona	C
Venlafaxina	C

Tomado de: Schatzberg, 2006.

**Tabla 5.** Clasificación de la FDA para los antipsicóticos según el riesgo fetal.

<b>Antipsicóticos Típicos</b>	<b>Categoría FDA</b>
Clorpromazina	C
Haloperidol	C
Pimozida	C
Tioridazina	C
Trifluperazina	C
<b>Antipsicóticos Atípicos</b>	
Aripiprazol	C
Clozapina	B
Olanzapina	C
Quetiapina	C
Risperidona	C
Ziprasidona	C

Tomado de: Schatzberg, 2006

## CAPÍTULO 6

### 6.1 ANTIDEPRESIVOS DURANTE EL EMBARAZO

La depresión es común durante el embarazo, entre el 14 y 23 por ciento de las mujeres embarazadas experimentan síntomas depresivos (Yonkers, 2009) y más del 70% de las embarazadas cursan con síntomas depresivos (Amstrong, 2008). Se han descrito tasas de depresión superiores a las de la población general femenina tanto en el segundo trimestre (12.8%) como en el tercer trimestres (12.0%) (Ross et al, 2013). Estudios han demostrado que existe una tasa de recaída del 68% en mujeres que descontinúan la terapia antidepresiva durante la gestación (Amstrong, 2008). En USA durante el 2003, aproximadamente el 13 por ciento de las mujeres tomaron un antidepresivo en algún momento de su embarazo; no obstante, la depresión en mujeres embarazadas a menudo pasa desapercibida y no tratada, en parte debido a las “preocupaciones sobre la seguridad de tratar a las mujeres durante el embarazo”, (Yonkers, 2009) y por otra, porque la identificación de la depresión en mujeres embarazadas puede ser difícil, ya que los síntomas son similares a los asociados con el embarazo, tales como: cambios en el estado de ánimo, nivel de energía, el apetito y la cognición. Las mujeres deprimidas son más propensas a tener un inadecuado control prenatal y a sufrir complicaciones del embarazo, como las náuseas, los vómitos y la preeclampsia, además del uso de drogas, alcohol y nicotina.

Tanto los síntomas de la depresión y el uso de medicamentos antidepresivos durante el embarazo se han asociado con consecuencias negativas para el recién nacido. Los bebés nacidos de madres con depresión tienen mayor riesgo de irritabilidad, menos actividad y la atención, y menos expresiones faciales en comparación con los nacidos de madres sin depresión. La depresión y sus síntomas también están relacionados con cambios en el crecimiento fetal y con períodos cortos de gestación. Y mientras que la investigación disponible todavía deja algunas preguntas sin respuesta, algunos estudios han relacionado malformaciones fetales, defectos cardíacos, hipertensión pulmonar y bajo peso al nacer con el uso de antidepresivos durante el embarazo.

Recientemente, se ha publicado un meta-análisis, realizado por Ross, Grigoriadis, Mamisashvili y colaboradores, (2013) , cuyo objetivo ha sido examinar la relación que existe entre la exposición prenatal a medicamentos antidepresivos y resultados adversos en el embarazo o el parto (en concreto: aborto espontáneo, parto prematuro, bajo peso al nacer, y bajos puntajes en el

APGAR. También tuvo como objetivo utilizar técnicas de meta-análisis para determinar si las relaciones identificadas persistieron aún cuando las mujeres embarazadas con depresión no tratada sirvieron como grupo de comparación, esto lo hicieron para poner a prueba la hipótesis de que muchas asociaciones observadas entre la exposición prenatal al antidepresivo y el embarazo / parto, pueden ser confundidas por la exposición a la depresión materna.

Los autores revisaron 3074 resúmenes (abstracts), 735 artículos recuperados, y 23 estudios. Dentro de los resultados, no encontraron asociación significativa entre la exposición a antidepresivos y aborto espontáneo (OR: 1.47, CI: 95% 0.99-2.17, P=.055). Sí se demostró una asociación estadísticamente significativa entre la edad gestacional y el parto pretérmino con la exposición a antidepresivos durante el embarazo, independientemente de si el grupo de comparación consistió en todas las madres no expuestas o únicamente las madres depresivas no tratadas con antidepresivos, también se encontró asociación significativa entre los niños con bajo peso al nacer y la exposición a antidepresivos durante el embarazo, ya que cuando este grupo de comparación fue limitado a madres depresivas sin tratamiento antidepresivo, no hubo una significativa asociación.

Además de la edad gestacional, parto pretérmino y el bajo peso al nacer, se encontró una asociación estadísticamente significativa entre las bajas puntuaciones en el APGAR al minuto y los 5 minutos con la exposición a antidepresivos, independientemente de si el grupo de comparación fueron todas las madres o únicamente aquellas quienes estuvieron deprimidas durante el embarazo pero no se expusieron a antidepresivos.

Aunque se identificaron asociaciones estadísticamente significativas entre la exposición a antidepresivos y resultados adversos durante el embarazo y el parto, las diferencias entre los grupos fueron pequeñas y las puntuaciones en el grupo expuesto eran por lo general dentro de los rangos normales, lo que indica la importancia de considerar la significancia clínica (Ross et al, 2013).

La literatura describe riesgos relacionados con la exposición prenatal a la depresión materna, así como al tratamiento antidepresivo, y los resultados en muchos de los estudios han sido variables de confusión entre una exposición y la otra. El estudio descrito anteriormente es uno de los pocos que intentan hacer la diferencia; no obstante, también es necesario reconocer los síntomas

depresivos en la gestante; es por eso que, la Asociación de Obstetras y Ginecólogos en USA (ACOG), quienes suelen ser los médicos de primera línea (antes que los psiquiatras) en la atención para la mayoría de las mujeres embarazadas y pueden ser los primeros en hacer un diagnóstico de depresión o de observar los síntomas depresivos empeorando, se unieron junto con la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), para publicar un informe en conjunto, con un resumen de la investigación actual sobre los diversos métodos de tratamiento de la depresión y puede ayudar a los médicos en la toma de decisiones de tratamiento, que son complicadas debido a los riesgos asociados con la depresión no tratada y el uso de antidepresivos. Este informe, intenta ayudar a los médicos y pacientes a sopesar los riesgos y beneficios de diferentes opciones de tratamiento. Se basa en una extensa revisión de la investigación existente, y ofrece recomendaciones para el tratamiento de las mujeres con la depresión durante el embarazo. Se titula "El Manejo de la Depresión Durante el Embarazo: Un Informe de la Asociación Americana de Psiquiatría y el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos," es publicado en *Obstetrics & Gynecology* (setiembre de 2009) y *General Hospital Psychiatry* (setiembre / octubre de 2009). El grupo incluyó a expertos en investigación clínica dentro de estas dos especialidades médicas y un pediatra del desarrollo.

El informe analiza la necesidad de consulta permanente de la paciente con un gineco-obstetra y un psiquiatra durante el embarazo y presenta algoritmos para el tratamiento de pacientes en escenarios comunes:

- **Las mujeres que planean concebir:** Para las mujeres que toman medicación y que cursan con o sin síntomas leves por seis meses o más, puede ser apropiado realizar una disminución gradual del tratamiento o bien suspender la medicación antes de quedar embarazada; sin embargo, la discontinuación del tratamiento puede no ser apropiada en mujeres con antecedentes de depresión grave y recurrente (o que tienen psicosis, trastorno bipolar, enfermedad psiquiátrica que requiere otro medicamento, o en aquellas con un historial de intentos de suicidio). Las mujeres con síntomas psicóticos, suicidas o aguda deben ser referidas a un psiquiatra para un tratamiento agresivo.
- **Las mujeres que ya están embarazadas y que toman medicación para la depresión:** las que están psiquiátricamente estables y que prefieren permanecer en la medicación, pueden hacerlo después de la consulta entre su psiquiatra y ginecólogo para discutir los

riesgos y beneficios. Las mujeres que deseen interrumpir su tratamiento puede intentar una disminución gradual o la suspensión del tratamiento si no tiene síntomas, siempre tomando en cuenta su historial psiquiátrico. Las mujeres con antecedentes de depresión recurrente se encuentran en un alto riesgo de recaída si se interrumpe la medicación. Las mujeres con depresión recurrente o que tienen síntomas a pesar de la medicación pueden beneficiarse además de psicoterapia o bien, aumentar la medicación. Las mujeres con depresión grave (con intentos de suicidio, incapacidad funcional o pérdida de peso) deben permanecer medicadas. Si alguna paciente rechaza la medicación, se debe ofrecer tratamiento alternativo y monitoreo de cerca, preferiblemente antes de la interrupción del tratamiento.

- **Las mujeres embarazadas que no están tomando medicación para la depresión:** la psicoterapia puede ser beneficioso en las mujeres que prefieren evitar los medicamentos antidepressivos. Para las mujeres que prefieren tomar medicación, en primera instancia se les debe evaluar y discutir lo riesgos y beneficios de las opciones de tratamiento, incluyendo factores como: la etapa de gestación, síntomas, antecedentes de depresión así como otras condiciones y circunstancias (por ejemplo, un fumador, dificultad para aumentar de peso).
- **Todas las mujeres embarazadas:** Independientemente de las circunstancias, una mujer con tendencias suicidas o síntomas psicóticos, debe consultar inmediatamente a un psiquiatra para recibir tratamiento.

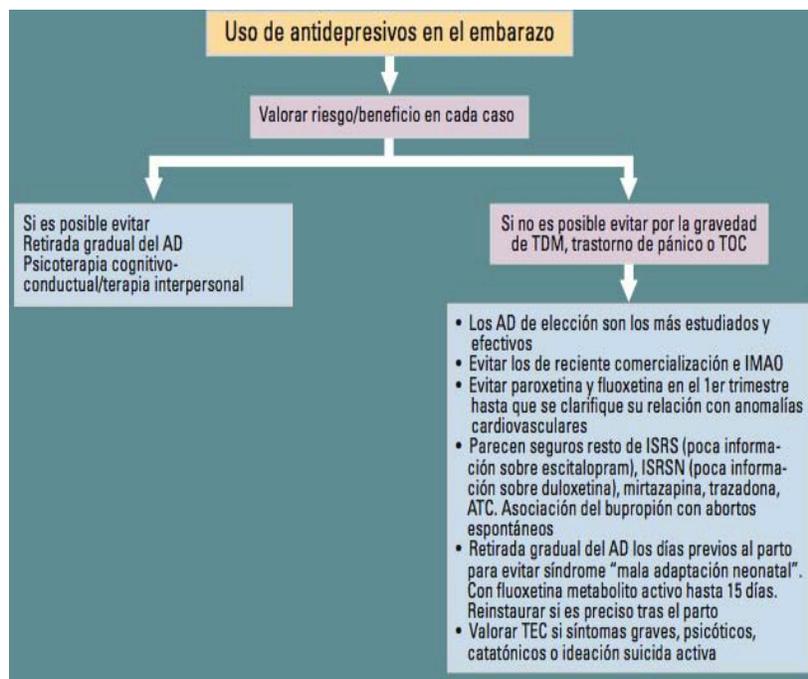
Las Limitaciones de este informe, han sido las mismas para todos los que investigamos sobre este tema, como por ejemplo:

- La investigación disponible no ha controlado adecuadamente otros factores que pueden influir en los resultados del parto, incluidas las enfermedades maternas o las conductas problemáticas de salud que pueden afectar negativamente el embarazo.
- Existen pocos estudios de los antidepressivos y evaluación de resultados del parto en madres con condición psiquiátrica.
- Los factores de confusión que influyen en los resultados del parto (por ejemplo, atención prenatal deficiente y consumo de drogas / alcohol / nicotina) a menudo no se controla.

- Complicaciones del embarazo (por ejemplo, náuseas, preeclampsia) se producen más frecuentemente en las mujeres deprimidas que en las no deprimidas (Yonkers et al, 2009).

Otras investigaciones también afirman que en la depresión mayor, el trastorno de pánico y el trastorno obsesivo-compulsivo, los posibles riesgos asociados a no tratar la enfermedad suelen superar a los de un tratamiento farmacológico supervisado. Gimeno y Ferre (2011), realizaron en Madrid España, un protocolo de actuación para el uso de psicofármacos en el embarazo, el cual fue publicado en la revista *Medicine*. 2011;10(86):5855-61.

Para el tratamiento antidepresivo recomiendan que si se opta por la suspensión del tratamiento, ésta debe realizarse de forma gradual y que los antidepresivos de primera elección son aquellos que están más estudiados y con más información sobre su uso en embarazadas, debiéndose evitar los de más reciente comercialización. En la figura 1 nos muestran el protocolo recomendado:



**Fig. 1.** *Árbol de decisión para el uso de antidepresivos en el embarazo.* AD: antidepresivos; ISRS: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina; IMAO: inhibidores de la monoaminoxidasa; ISRSN: inhibidores selectivos de la de serotonina y noradrenalina; TDM: trastorno depresivo mayor; TEC: terapia electroconvulsiva; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo. **Fuente:** Gimeno D y Ferre F. (2011) *Protocolo de Actuación para el Uso de Psicofármacos en el Embarazo. Medicine;10 (86): 5855-61.*

## 6.2 TERATOGENICIDAD Y ANTIDEPRESIVOS

Existe una evidencia limitada sobre efectos teratógenicos durante el embarazo relacionados con los antidepresivos. El uso de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) durante el embarazo, se ha incrementado en los últimos 15 años (Wichman, et al, 2008; Jimenez-Solem et al, 2013), por lo que se han realizado varios estudios al respecto.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina (ISRS) en su conjunto estaban considerados como fármacos relativamente seguros durante el embarazo (Hendrick et al, 2003) y no se les había asociado con un riesgo mayor de malformaciones, que es de un 1-3% en la población general. El número de estudios realizados era bastante numeroso. (Medrano et al, 2009).

Actualmente aunque la mayoría de los niños cuyas madres han tomado ISRS no muestran anomalías, existiría suficiente evidencia sobre la relación de estos fármacos con malformaciones cardíacas y con complicaciones transitorias neonatales como síndromes de retirada y de toxicidad neonatal (Alwan y Friedman, 2009), especialmente con la exposición a ISRS durante el embarazo tardío; sin embargo, el riesgo asociado al uso debe ser sopesado ante el riesgo de recaída si se descontinúa la medicación. El tratamiento con ISRS o ISRSN durante el embarazo debe ser individualizado.

En términos generales se recomienda evitar el uso de Paroxetina (Paxil) por la mujer embarazada o que planea quedar embarazada y a las mujeres que estuvieron expuestas a este medicamento, durante etapas tempranas de su embarazo, se les debe considerar enviar una ecocardiografía ya que el uso de paroxetina se ha asociado con un aumento de malformaciones cardiovasculares (defectos auriculares y septales) (Iqbal et al, 2002).

En el año 2005 el laboratorio Glaxo Smith Kline publica un “*warning*” sobre el uso de paroxetina en embarazadas y malformaciones cardiovasculares (ventriculares y defectos del septo interauricular), con una incidencia del 2%, aunque la información disponible a este respecto esté basada en estudios no concluyentes y criticables metodológicamente, parece razonable evitar la paroxetina hasta que se clarifique la situación. Recientemente se ha producido una situación idéntica con la fluoxetina (Einarson, 2005).

La discontinuación abrupta de este fármaco, está asociada con síntomas de abstinencia y con altas tasas de recaída, por lo que si se decide discontinuar la terapia, se debe realizar un seguimiento muy cuidadoso (Amstrong, 2008).

Parece existir una asociación entre la toma de fluoxetina con un bajo peso al nacer (sobre todo en dosis altas) y con alteraciones conductuales transitorias.

Addis y Koren (2000), realizaron una revisión meta-analítica de estudios epidemiológicos prospectivos controlados y no controlados, sobre la seguridad de la fluoxetina durante el primer trimestre de embarazo, con el fin de examinar si se asocia con un aumento del riesgo para malformaciones congénitas mayores, publicada en *Psychological Medicine* en enero del 2000, y concluyeron según los resultados (riesgo relativo, OR = 1.33, 95% CI 0.49-3.58), que no está asociada con efectos teratogénicos medibles en humanos.

Por otra parte, autoridades de salud Danesas, alertaron sobre una posible asociación entre la exposición in útero a ISRS y mortalidad perinatal, según varios reportes de casos que se presentaron, cuyas causas fueron anomalías congénitas, hipertensión pulmonar persistente, y/o síntomas de abstinencia a ISRS, condiciones que han sido previamente asociadas a la utilización de ISRS durante el embarazo. También se ha descrito síntomas del síndrome de discontinuación, que se han visto en neonatos hasta 28 días después del nacimiento. Es por eso que Jiménez-Solem, Andersen, Petersen y otros (2013), escribieron un artículo sobre el uso de ISRS durante el embarazo y su asociación con mortalidad perinatal y neonatal, basado en un estudio de cohorte que realizaron en la población danesa desde 1995 hasta el 2008, utilizando la base de datos fertilidad, identificaron 920620 nacimientos, de los cuales 12425 estuvieron expuestos a ISRS, la exposición fue dividida en trimestres y resultó que la incidencia de muerte perinatal fue 0.45% y la neonatal de 0.34%. la mortalidad perinatal no estuvo asociada con el uso de ISRS durante el primer trimestre (OR=0.77, 95% CI=0.43–1.36), ni con la exposición durante el primer y segundo trimestre (OR=0.84, 95% CI=0.40–1.77), tampoco durante el primero, segundo o tercer trimestre de embarazo (OR=1.06, 95% CI=0.71–1.58).

Con respecto a la mortalidad neonatal, tampoco se evidenció asociación alguna con la exposición a ISRS durante el primer trimestre (OR=0.56, 95% CI=0.25–1.24), primero y segundo trimestre de embarazo (OR=0.90, 95% CI=0.37–2.17), o primero, segundo, y tercer trimestre (OR=1.27,

95% CI=0.82–1.99).

Estos autores concluyeron que su estudio no encontró asociación entre la exposición a ISRS con mortalidad perinatal o neonatal.

En cuanto a los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), hay que evitarlos por los potenciales graves y efectos secundarios, pues se ha comprobado retraso del crecimiento intrauterino, hipertensión materna y problemas en el uso de la anestesia en el caso de que esta fuese necesaria en el parto.

Con respecto a los antidepresivos tricíclicos, no está descrito riesgo teratogénico, ni con el resto de familias de antidepresivos (duales inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina -IRSN-, noradrenérgicos, mirtazapina, trazodona), los hallazgos son insuficientes para asociarlos a toxicidad fetal.

Se dispone de menos información sobre duloxetina, escitalopram y bupropión (con este último fármaco parece darse un mayor riesgo de aborto espontáneo, no estadísticamente significativo que para el resto de los antidepresivos).

En estudios conducidos en ratones y conejos, se administró bupropión a dosis orales mayores de 450 y 150 mg/kg/día respectivamente (11 y 7 veces más de la dosis recomendada para humanos, sobre la base de mg/m<sup>2</sup>), durante el periodo de la organogénesis y no se encontró evidencia clara de actividad teratogénica en ninguna de las especies; sin embargo, en conejos se observó un ligero aumento en la incidencia de malformaciones fetales y variaciones esqueléticas, a una dosis de 25 mg/kg/día la cual equivale a la dosis usualmente recomendada en humanos, sobre la base de mg/m<sup>2</sup> y mayores. Con dosis de 50 mg/kg/día, se observó disminución en el peso fetal.

Por otra parte, cuando se les administró a los ratones, dosis de bupropión a más de 300mg/kg/día, desde antes del apareamiento, y a lo largo del embarazo y lactancia, no se encontraron resultados adversos, ni en el desarrollo de su descendencia (Wellbutrin, Prescribing Information. FDA. 2011).

En un estudio de Farmacovigilancia Michigan Medicaid, en el que se le dio seguimiento a 229101 embarazos completos, mostró que 3 recién nacidos habían estado expuestos a bupropión durante el primer trimestre, no observándose ninguna anomalía congénita mayor (de ninguna

esperada). Un registro llevado a cabo por el fabricante recopiló 14 exposiciones, en 3 de los casos cesó el tratamiento antes de la concepción y en otro se perdió el seguimiento, los detalles del momento de la exposición del resto fueron incompletos. Los resultados fueron 2 abortos espontáneos y 8 recién nacidos sin ningún tipo de malformación. En otro estudio de 88 embarazos (90 recién nacidos), la exposición se produjo durante el primer trimestre en 65 casos, de los que hubo 7 abortos espontáneos, 1 aborto electivo, 1 neonato con pie zambo y 57 recién nacidos sin defectos (Romá et al, 2007).

Otro estudio retrospectivo, de mujeres embarazadas, según base de datos de manejo clínico, evaluó el riesgo total de malformaciones congénitas y malformaciones cardiovasculares específicas, dando seguimiento a la exposición a bupropión durante el primer trimestre, comparado con esas malformaciones de los expuestos a otros antidepresivos también durante el primer trimestre, y bupropión fuera del primer trimestre. Este estudio incluyó a 7005 infantes con exposición a antidepresivos durante el embarazo, 1213 de los cuales estuvieron expuestos a bupropión durante el primer trimestre y no se demostró mayor riesgo de malformaciones congénitas totales ni cardiovasculares específicas, aunque los resultados de este estudio no han sido corroborados (Wellbutrin Prescribing Information, FDA. 2011).

En resumen en estudios con animales, se ha demostrado que bupropión y sus metabolitos activos atraviesan la placenta; sin embargo, no indican que haya efectos directos o indirectos perjudiciales con respecto al desarrollo perinatal o posnatal. No obstante, no se ha establecido de forma clara la seguridad del uso de este medicamento en mujeres embarazadas, por lo que ha pasado a ser clasificado actualmente en la categoría C de la FDA, aunque hubo un tiempo que fue incluido en la categoría B.

Con respecto a Duloxetina (Cymbalta) también se encontró que no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Dado que los estudios de reproducción en animales no siempre son predictivos de la respuesta humana, este medicamento debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto. No hubo evidencia de teratogenicidad en estudios en animales; sin embargo, en las ratas hembra que recibieron duloxetina, la toxicidad reproductiva quedó demostrada por una disminución en el consumo de alimento y el peso corporal materno, interrupción del ciclo estral, y por las depresiones en los índices de nacidos vivos y la supervivencia de la progenie además de retraso

del crecimiento progeñie.

En el sistema de seguridad de la casa farmacéutica Lilly (LSS) se lograron identificar doscientos treinta y tres embarazos de forma prospectiva y con resultados conocidos, que involucran a mujeres que habían estado expuestas a la duloxetina durante el embarazo hasta setiembre de 2011, desde la creación de la base de datos en 1983: los resultados del Sistema de Seguridad y los Registros de Embarazo EE.UU. Lilly Cymbalta ® incluyeron muy pocos resultados como para llegar a conclusiones fiables y definitivas en materia de seguridad de la duloxetina en el embarazo, con respecto a los embarazos no expuestos (Cheng y Hoog, 2013); no obstante, un análisis separado sobre la base de datos del Sistema de Notificación de Eventos Adversos de la FDA (AERS) desde el momento de la autorización de comercialización duloxetina en el 2004, hasta octubre del 2011, indicó que no había ninguna desproporcionalidad en la notificación sobre resultados adversos en el embarazo para duloxetina en comparación con los otros fármacos antidepresivos, y que la frecuencia de resultados anormales notificados en los casos de embarazo duloxetina es generalmente consistente con las tasas de control históricos en la población general (Cheng, 2013).

### **6.3 SÍNDROMES PERINATALES Y ANTIDEPRESIVOS**

Hay una evidencia clara en la presencia de complicaciones perinatales asociadas al uso de antidepresivos, tanto tricíclicos como del grupo de los ISRS. Los síntomas de retirada por tricíclicos incluyen nerviosismo, irritabilidad, retención urinaria, obstrucción intestinal e incluso convulsiones. Estos síntomas suelen ocurrir en las primeras 12 horas tras el parto y suelen ser transitorios. (Medrano et al, 2009)

Se ha descrito en neonatos expuestos de forma tardía en el tercer trimestre a ISRS e ISRSN un cuadro denominado de “mala adaptación neonatal”, descrito hasta en un 30% de los neonatos expuestos a fármacos ISRS durante el tercer trimestre (Medrano et al, 2009), que puede presentarse durante las primeras horas o días tras el parto, (en algunos casos puede mantenerse hasta un mes después). Este consiste en: distrés respiratorio, cianosis, apnea, convulsiones, baja puntuación en el test de apgar, temblor, nerviosismo, irritabilidad, llanto constante, hipotonía, hipertonía, hiperreflexia, desregulación térmica, hipoglucemia, vómitos y problemas para

alimentarse. El cuadro podría explicarse por el efecto tóxico sobre el recién nacido de una sobreestimulación serotoninérgica secundaria al fármaco.

Estas complicaciones perinatales parecen asociarse también a la reboxetina, la mirtazapina y la mianserina. (Gimeno y Ferre, 2011)

Con toda esta información disponible, parece coherente proceder a una retirada gradual del antidepresivo los días previos al parto, para reinstaurarlo inmediatamente después si se considera oportuno. Habría que tener en cuenta la existencia de un metabolito activo de la fluoxetina hasta 15 días después.

En el 2007 se publicó un artículo (Lennestal y Källén, 2007) que estudia los antidepresivos duales y noradrenérgicos (en concreto venlafaxina, reboxetina, mirtazapina y mianserina). Los resultados son que se encuentra un mayor número de partos prematuros, así como de complicaciones neonatales (problemas respiratorios, baja puntuación en el test de Apgar, hipoglucemia e incluso convulsiones) como ya se mencionó, pero no una mayor incidencia de malformaciones congénitas. (Medrano et al , 2009)

Se ha constatado un riesgo seis veces mayor de hipertensión pulmonar persistente (HPP) en recién nacidos cuyas madres han tomado ISRS tras la semana 20 de gestación. (Chamber et al, 2006)

Se realizó un estudio de casos y controles, en el que participaron 1213 gestantes, 377 casos de recién nacidos con HPP y 836 controles emparejados y sus recién nacidos. Se entrevistó a las madres mediante enfermeras que desconocían tal hipótesis. Entre los casos, 14 recién nacidos fueron expuestos a ISRS luego de la semana 20 de gestación, en comparación con 6 recién nacidos de los controles (OR ajustada 6,1; IC 95% 2,2-16,8). El número de casos era demasiado pequeño para analizar los efectos de la dosis, los ISRS utilizados o la reducción de la duración de la exposición antes del parto. No se encontró ningún aumento del riesgo de HPP del recién nacido con el uso de los ISRS antes de la semana 20, o con el uso de los antidepresivos no ISRS en cualquier momento del embarazo. Si la relación era causal, el riesgo absoluto se estimó que fuera aproximadamente del 1% (Ruoti, 2011).

Un estudio más reciente por Källén, y colaboradores, descubrió una relación estadísticamente significativa entre el uso de ISRS y HPP, aunque la mayoría de los casos de exposición ocurren durante el primer trimestre del embarazo. Hay quienes interpretan los resultados de estos dos estudios que reportan un aumento en el riesgo como indicio de una relación entre el uso de ISRS durante el embarazo y la HPP.

El estudio por Wichman y colaboradores, del 2006 es un estudio retrospectivo de cohorte, de partos obstétricos dentro de una zona geográfica definida que realizó la Clínica Mayo. El estudio identificó a 16 neonatos con HPP sin exposición intrauterina a un ISRS. El estudio del 2009 por Andrade y colaboradores, es un estudio retrospectivo en curso con cohortes y buena metodología que analiza los resultados de nacimientos en cuatro planes de salud de una red de HMO. Los autores no encontraron relación entre la exposición a ISRS durante el tercer trimestre de embarazo y la HPP. Finalmente, un estudio retrospectivo del 2011 a menor escala de casos y controles por Wilson y colaboradores, identificó a 58 neonatos con HPP y sin exposición intrauterina a ISRS (FDA, 2011)

Es necesario recordar que la HPP neonatal es una enfermedad poco frecuente (2 por cada 1.000 nacidos vivos) y se estimó, con los datos de este estudio y con los de la exposición a ISRS de una población sueca, se podrían producir 40 casos al año relacionados con la exposición a ISRS (Ruoti, 2011). No obstante se requieren nuevos estudios que analicen dichos datos ya que no todos ellos encuentran dicha asociación.

#### **6.4 SECUELAS EN EL DESARROLLO POSTNATAL**

Tanto los ISRS como los tricíclicos, no parecen afectar al ulterior desarrollo del niño, al contrario que la depresión materna. (Gimeno y Ferre , 2011)

En realidad hay poca información disponible sobre los posibles efectos a largo plazo de la exposición a los ISRS en el útero. Los efectos adversos neurocognitivas a los 6-9 meses después del parto no se asociaron con el uso materno de ISRS en un pequeño estudio (Nulman, 1997). En otro informe del mismo estudio, el uso de antidepresivos tricíclicos en el embarazo no estaba relacionado con las diferencias en el comportamiento general, la función cognitiva, y el temperamento en los niños pequeños (Nulman, 2002).

Se necesitan más estudios para distinguir los efectos específicos de la exposición prenatal a los antidepresivos y los efectos de la depresión prenatal y postnatal.

## 6.5 DISCUSIÓN

Si bien es cierto que en el otoño de 2005 GlaxoSmithKline publicó en su web (GlaxoSmithKline, 2008) los resultados de un estudio de la paroxetina en el que aparecía una incidencia de malformaciones cardiovasculares del 2%, un análisis posterior, la rebajaba al 1,5%.

Por otro lado, los resultados de una base de datos sueca (Källén y Olausson, 2007) coincidían en un riesgo de defectos cardiovasculares para la paroxetina del 2%. Un tercer estudio citado por Medrano y colaboradores (Diav-Citrin et al., 2005) situaba también el riesgo en el 1,9%, por lo que la FDA (US Food and Drug Administration, 2005), la cambió de clase C a la clase D de su clasificación, después de esa publicación, apareció una página web que invitaba a las mujeres que hubieran tomado paroxetina durante el embarazo a iniciar acciones legales contra GlaxoSmithKline (Web: Paxil, pregnancy and birth defects. 2006). Los autores Medrano, Pacheco y Zardoya, realizaron una revisión de estos estudios y concluyen que en el momento de tomar esa decisión, los datos de los estudios mencionados no eran concluyentes, y podían ser criticados desde muchos puntos de vista. Por ejemplo, los artículos no se habían publicado en revistas con un sistema de *peer review*, las malformaciones encontradas eran en su mayoría defectos septales muy comunes, y que se resuelven espontáneamente. En el caso del estudio sueco se comprobó posteriormente que las muestras de mujeres que estuvieron expuestas a paroxetina, y las que no habían estado expuestas, no eran comparables, siendo mayor la edad, el índice de masa corporal y el uso de tabaco, antiepilépticos y otros psicotrópicos en las primeras. Además, estudios de riesgo posteriores no pudieron replicar estos hallazgos, encontrándose el mismo índice de malformaciones congénitas que el de la población general. También hay que decir que en estos estudios epidemiológicos se cruzan un sin fin de variables y se hacen muchas comparaciones, con el riesgo de que aparezcan asociaciones que podrían deberse al azar (Medrano et al, 2009).

Actualmente, se concluye que la paroxetina no se asocia a un mayor riesgo de malformaciones cardíacas, con una incidencia del 1%, según una publicación realizada por Einarson, 2008 en el *American Journal of Psychiatry* (Einarson et al, 2008), la mayor base de datos hasta la fecha

(más de 3.000) de niños expuestos a paroxetina, recopilados de diferentes servicios de teratología del mundo. En todo caso, y mientras se aclara esta polémica con datos fiables y concluyentes, parece razonable evitar la paroxetina en embarazadas.

En cuanto a los ISRS como grupo, han tratado de asociarlos con tres malformaciones principalmente, cuando se usan en el primer trimestre (Alwan et al, 2007): anencefalia, craneosinostosis y onfalocele. Sin embargo, en ese mismo número del *New England Journal of Medicine* se publicó otro estudio (Louik et al, 2007) que no encuentra ninguna asociación con estos defectos y, curiosamente, en ninguno de los dos estudios aparece asociación de los ISRS con defectos cardiacos. (Medrano et al, 2009). La conclusión a la que se puede llegar con estos resultados y hallazgos es que cualquier riesgo de aumento de malformaciones, si lo hubiera, sería muy pequeño en términos absolutos, no sobrepasando al de la población general.

La asociación de ISRS con la HPP, es otro hallazgo contradictorio, pues solamente dos estudios de peso, respaldan dicha asociación, contra otros tres que no encuentran asociación alguna de ISRS con HPP. La FDA por su parte, en un comunicado en el 2011 en su pagina WEB, escribe que “ las características metodológicas de cada uno de los cinco estudios publicados imposibilitan la demostración, ya sea individual o colectivamente, de una relación definitiva entre el uso de ISRS y la HPP . Cada estudio incorpora una metodología diferente, un método diferente de recopilar información sobre la exposición durante la gestación, y no le presta la debida atención a factores potencialmente importantes como partos con cesárea. La FDA recomienda cautela en la interpretación de los resultados de estudios con asociaciones estadísticas; lo que se considera significativo estadísticamente en un estudio epidemiológico no siempre se considera significativo en materia clínica y al momento de tomar buenas decisiones clínicas.”

En este momento, la FDA no encuentra suficiente evidencia para determinar que el uso de ISRS durante el embarazo causa HPP y por lo tanto recomienda que los profesionales de la salud traten la depresión durante el embarazo como sea clínicamente apropiado.

Otra controversia se presenta al analizar el llamado síndrome de “mala adaptación neonatal”, ya que aún no está claro es si estos síntomas se deben a la retirada de la medicación o se trata de un cuadro de toxicidad serotoninérgica. El hecho de que los síntomas vayan desapareciendo a la vez

que los niveles de antidepresivo disminuyen en sangre indicaría que se trata más bien de una sobreestimulación serotoninérgica, porque si fuera un cuadro de discontinuación, los síntomas se agravarían al desaparecer la medicación de la sangre. En cualquier caso, no hay consenso sobre este punto, porque los síntomas de ambos cuadros se solapan, y es necesaria una mayor investigación al respecto (Medrano et al, 2009).

Aunque estos síntomas son autolimitados en el tiempo, no se puede descartar que pudieran ser la base para futuros problemas neurocomportamentales en el futuro, existen pocos estudios al respecto y no son concluyentes.

Lo mismo ocurre, cuando se trata de secuelas posnatales en niños expuestos a antidepresivos, pues es un área muy poco estudiada, hasta el momento no parece existir asociación, todo lo contrario de la depresión materna durante y después del embarazo, donde sí se ha demostrado afectación en el desarrollo del lenguaje, en el coeficiente intelectual (CI) del niño y en el vínculo con el niño (a), pues va a condicionar la interacción afectiva con este, y la relación en general a todos los niveles, lo cual podría afectar a su desarrollo posterior. En todo caso, se necesitan más estudios al respecto.

En fin, largos estudios de cohortes, son necesarios para evaluar los riesgos del uso de medicación psicotrópica durante el embarazo; sin embargo, con los datos obtenidos hasta el momento, no se puede esperar una clarificación total en un tema que adolece de una información parcial y contradictoria, a veces, por lo que siempre debe imperar el criterio del clínico ante la evaluación del riesgo beneficio de cada caso en particular.

## CAPITULO 7

### 7.1 ANTIPSICÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO

Aproximadamente 1-2% de la población general, sufre de esquizofrenia. Aunque se ha dicho que la incidencia es igual en ambos sexos, el riesgo de desarrollarla podría ser más baja en mujeres; y la edad de inicio tiende a ser más tardía en ellas: de mediados a finales de los 20 s, en promedio de 25 a 35 años, lo cual coincide con la edad reproductiva. Aunque parece ser que las mujeres con esquizofrenia podrían tener una baja tasa de fertilidad, el 60 % de mujeres con trastornos psicóticos llegan a ser madres. Estos embarazos son en su mayoría no planeados y posiblemente ni deseados (Einarson, 2009).

Es bien sabido que a menudo los trastornos psicóticos se desarrollan, recurren y/o empeoran durante y después del embarazo. La incidencia de psicosis posparto ha sido estimada en 0.1-0.2% (Menon, 2008). Estas mujeres tienden a tener menos conocimiento de lo que es control prenatal, planificación familiar y frecuentemente falta de apoyo social. El embarazo en mujeres esquizofrénicas debe ser considerado de alto riesgo debido a la pobre nutrición durante el embarazo, menos control prenatal, y tendencia al consumo de alcohol, tabaco y otras drogas ilícitas.

La esquizofrenia ha sido asociada con numerosas complicaciones obstétricas y efectos adversos durante el embarazo. Un meta-análisis publicado en 1996 reportó un riesgo incrementado de complicaciones tanto en el embarazo como en el parto, tales como: bajo peso al nacer, pobres condiciones de nacimiento (hipotonía, letargia, tremor, síntomas extrapiramidales), los cuales resolvieron de 2 a 3 semanas después del nacimiento. Aparentemente no se ha asociado a efectos adversos a largo plazo.

Un estudio encontró que las mujeres con esquizofrenia tuvieron riesgos significativamente más altos para muerte fetal (OR 4.4, 95%, CI 1.4-13.8), mortalidad infantil, parto pretérmino, bajo peso al nacer (OR 4.3, 95% CI 2.9-6.6) y pequeño para la edad gestacional, que las mujeres con otras enfermedades psicóticas. Estos resultados adversos fueron encontrados a pesar del control de otras variables como el fumado, edad, paridad, educación, hipertensión inducida por el embarazo.

Otro estudio sugiere que las mujeres con historia de trastornos psicóticos no tienen riesgo incrementado de complicaciones obstétricas pero sí lo tuvieron para muerte fetal (OR 4.03, 95% CI 1.14-4.25  $p= 0.03$ ) y mortalidad neonatal ( $p$  menor de 0.001) (Einarson, 2009).

Lo cierto es que son numerosos los estudios que han reportado resultados adversos en mujeres con diagnóstico de esquizofrenia que incluyen: parto pretérmino, bajo peso al nacer, anormalidades placentarias, tasa incrementada de malformaciones congénitas y alta incidencia de mortalidad posnatal. Si se dejan sin tratamiento durante el embarazo, la esquizofrenia podría tener efectos devastadores sobre la madre y el niño (Amstrong, 2008).

Por tanto, la enfermedad en sí, interfiere en la funcionalidad de las actividades tanto de la vida diaria básica como instrumental y en el cuidado que esa mujer le puede dar a su futuro hijo (a). Es por eso, que no se recomienda abandonar el tratamiento, evaluando siempre el riesgo-beneficio. Ahora bien, ¿qué dice la literatura acerca de los antipsicóticos durante el embarazo?, es precisamente ese, el tema de este capítulo.

## **7.2 TERATOGENICIDAD Y ANTIPSICÓTICOS**

### **7.2.1. Antipsicóticos de Primera Generación (APG)**

Los antipsicóticos típicos (de primera generación o convencionales), son medicamentos ampliamente usados desde su comercialización hace más de 40 años. Este grupo incluye: fenotiazinas, butirofenonas, tioxantenos, dibenzoxazepinas y dihidroindoles. Su mecanismo de acción común es el bloqueo de receptores D2 de dopamina a lo largo del cerebro, y su actividad terapéutica parece estar relacionada con el bloqueo en el sistema mesolímbico (Einarson, 2009).

Estos agentes cuentan con un amplio perfil de seguridad reproductiva y no se han documentado efectos teratogénicos significativos con el uso de haloperidol (Haldol), o perfenazina (Trilafon); sin embargo, las dosis de estos antipsicóticos deben ser minimizadas durante el periodo periparto así como se debe limitar la necesidad del uso de medicamentos adicionales para el manejo de efectos adversos extrapiramidales (Amstrong, 2008).

En el caso del haldol, el cual es un antipsicótico de la familia de las butirofenonas, se tiene un estudio que evaluó la seguridad de haloperidol y penfluridol en 215 embarazadas, y no encontró diferencias entre la tasa de malformación comparada con el grupo control (Einarson, 2009). En otro estudio llevado a cabo en 100 mujeres tratadas con haloperidol (dosis media=1.2 mg/día) debido a hiperémesis gravídica, no se detectaron diferencias en la duración de la gestación, viabilidad fetal ni el peso del niño al nacimiento (Schatzberg, 2006). En realidad existen pocos estudios acerca de los riesgos de la exposición prenatal, aunque probablemente sea el fármaco antipsicótico al que más mujeres gestantes han estado expuestas, dado su extenso uso clínico, especialmente antes de la comercialización de los antipsicóticos atípicos. En general, los datos disponibles no delatan que exista un riesgo superior de muerte neonatal, bajo peso al nacer, o prematuridad. Se han descrito casos aislados de alteraciones en el desarrollo de las extremidades, aunque la relación causal es dudosa (Trixler, 2005).

En un estudio prospectivo de gran envergadura realizado en casi 20 000 mujeres tratadas principalmente con fenotiazinas debido a cuadros de vómitos, no se observó asociación significativa con la tasa de supervivencia neonatal, ni con aparición de malformaciones graves, tras efectuar el control respecto a la edad materna, medicación y edad gestacional durante la exposición (Schatzberg, 2006).

Para la perfenazina, la cual es una fenotiazina tipo piperazina, se ha estudiado en el Proyecto Colaborativo Perinatal (el cual se explicará más adelante), en este estudio se monitorizaron un gran número de diadas madre-hijo, 63 de los cuales estuvieron expuestos a perfenazina en el primer trimestre del embarazo y 166 que estuvieron expuestos en algún momento del embarazo, no se encontró evidencia que sugiera un efecto sobre la tasa de mortalidad perinatal, peso al nacer, o sobre coeficiente intelectual a los 4 años de edad (Einarson, 2009).

Con respecto a trifluperazina, que también es un agente antipsicótico fenotiazínico de tipo piperazina, se emitió en 1962, un comunicado por parte de la Dirección Canadiense de Drogas y Alimentos, de que se habían recibido 8 reportes de defectos congénitos al nacimiento asociados con la exposición a trifluperazina durante el embarazo; sin embargo, no hubo un patrón en esos defectos. Posteriormente, en un estudio de 480 mujeres expuestas a trifluperazina en etapas tempranas del embarazo, se encontró una incidencia de 1.1% para defectos de nacimiento, la cual se encuentra dentro del 1-3% para la población general no expuesta (Einarson, 2009).

Otro antipsicótico importante de mencionar, es la flufenazina, también perteneciente al grupo de las fenotiazinas piperazínicas, pero de depósito mensual. En un estudio de beneficiarios del Michigan Medicaid, que involucran 229.101 embarazos a término nacidos entre 1985 y 1992, 13 recién nacidos habían estado expuestos a la flufenazina durante el 1er trimestre del embarazo (F. Rosa, comunicación personal, FDA, 1993) y sólo se observó uno (7,7%) con defectos mayores de nacimiento (0,6 esperado), un defecto cardiovascular (0 esperado); no obstante, el número de exposiciones es demasiado pequeño para hacer comentarios (Briggs y cols, 2008).

La clorpromazina es un antipsicótico de la familia de las fenotiazinas, que se ha utilizado además como agente antiemético. En un estudio de cohorte de 264 mujeres tratadas con bajas dosis de clorpromazina para hiperémesis gravídica durante el primer trimestre del embarazo, no se encontró en los niños de esas mujeres un aumento de incidencia para malformaciones congénitas (Einarson, 2009). En otros estudios, se ha documentado para clorpromazina un riesgo pequeño, pero estadísticamente significativo de efectos teratogénicos no específicos, con el primer trimestre de exposición (Menon, 2008), aunque la mayoría de estudios en humanos, no la asocian con riesgo de malformaciones mayores.

En estudios con animales, la clorpromazina ha sido asociado con un mayor riesgo de malformaciones congénitas (que implica el sistema nervioso central y del esqueleto, ojos, paladar hendido, muerte fetal y aumento de peso fetal reducido), pero en dosis muy superiores a la recomendada para humanos. En cuanto a la teratogenicidad humana, Rumeau-Rouquette y colaboradores, mediante un comunicado por Crombie, informó que no se encontró ningún caso de malformaciones fetales, en un pequeño número de bebés nacidos de madres que habían sido tratadas con clorpromazina durante el primer trimestre del embarazo. Estos resultados fueron confirmados retrospectivamente por reportes de casos subsecuentes y estudios de series de casos sobre la exposición al fármaco durante la etapa temprana y tardía del embarazo (Gentil, 2010).

La prometazina, es una fenotiazina que también ha sido utilizada como antiemético, hasta el momento, los estudios no han demostrado riesgo de malformaciones congénitas. Uno de los mayores estudios es "The Collaborative Perinatal Project" (El Proyecto Colaborativo Perinatal), el cual es un proyecto que dio seguimiento a una cohorte prospectiva de aproximadamente 42000 mujeres embarazadas de 12 hospitales a lo largo de USA, quienes fueron enroladas en la primera visita prenatal, entre 1959 y 1966, en este estudio se identificaron 114 mujeres expuestas a

prometazina durante el primer trimestre de embarazo y 746 expuestas en algún momento del embarazo. Los autores reportaron que no hubo incremento de defectos de nacimiento, en ninguno de los grupos, comparado con otras participantes del estudio. Otro estudio de 165 mujeres embarazadas expuestas a prometazina durante el primer trimestre del embarazo, tampoco encontró alto riesgo de defectos de nacimiento (Einarson, 2009).

Otros antipsicóticos como Prochlorperazina (Fenotiazina piperazínica), tioridazina (fenotiazina piperidínica), Loxapina (Derivada de la dibenzoxazepina), y, que también se encontraron en la literatura, se les ha reportado casos de malformaciones congénitas de forma aislada, y no son estudios concluyentes, solo reportes de casos que no siguen un patrón establecido y la asociación directa con el uso de estos agentes no se puede afirmar. Otro que también se menciona es el Flupenthixol (derivado de tioxanteno), con el que se reporta gran propensión a síntomas extrapiramidales (3 casos), pero ningún reporte de defectos de nacimiento (Einarson, 2009).

### **7.2.2. Antipsicóticos de Segunda Generación (ASG)**

Los antipsicóticos atípicos han reemplazado a los típicos como primera línea de tratamiento para los trastornos psicóticos, por ser mejor tolerados y porque pueden ser más efectivos en el manejo de los síntomas negativos de la esquizofrenia; no obstante, los datos de seguridad reproductiva sobre estos agentes son limitados (Amstrong, 2008). Existen dos estudios de cohorte, que no demostraron evidencia de aumento de riesgo de malformaciones mayores en infantes expuestos a clozapina, olanzapina, risperidona y quetiapina (Menon, 2008). Pero otros estudios han asociado el uso de olanzapina (Zyprexa), risperidona (Risperdal), quetiapina (Seroquel) y clozapina (Clozaril) con tasas incrementadas de bajo peso al nacer y aborto terapéutico (Amstrong, 2008). Es el caso del estudio comparativo, prospectivo, por McKenna y colaboradores, reportó 60 casos de exposición a olanzapina, 49 a risperidona, 36 a quetiapina, y 6 a clozapina, durante el embarazo. Estas mujeres fueron comparadas con un grupo de mujeres embarazadas no expuestas a agentes antipsicóticos. De los resultados, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, excepto por la tasa de bajo peso al nacer y la de aborto terapéutico, siendo la primera de 10% en bebés del grupo de madres expuestas, comparado con un 2% para el grupo de madres no expuestas y la segunda de aborto terapéutico fue de 9.9% contra 1.3% para madres no expuestas (Einarson, 2009). Estos resultados sugieren que los ASG no parecen estar asociados con alto riesgo de malformaciones mayores; no obstante, el tamaño de la muestra en este estudio,

tiene solo un 80% de poder para detectar un riesgo incrementado. Se observó también en este estudio, que las mujeres expuestas a ASG, tendían a la ganancia de peso durante el primer trimestre, comparado con el grupo control, y tuvieron un mayor índice de masa corporal (IMC) en el rango de obesidad (mayor de 27) en un 52%, comparadas con un 29% para el grupo control (Einarson, 2009).

Un estudio preliminar fue publicado, reportando resultados de 57 mujeres, que tomaron antipsicóticos de segunda generación (ASG) durante el embarazo. La muestra incluyó 32 que tomaron olanzapina, 14 que tomaron risperidona, y 15 que tomaron quetiapina. La mayoría de los niños fueron normales y no se observó ningún patrón de malformaciones en ellos. En un estudio de seguimiento de esta cohorte, publicado en el 2008, en que se examinó peso al nacer, encontró que los infantes expuestos a ASG (n=25) (se excluyeron infantes de mujeres que tomaron combinaciones de medicamentos) tuvieron una mayor incidencia de ser grandes para la edad gestacional que los infantes de mujeres en dos grupos de comparación: 1. Infantes de mujeres expuestos a antipsicóticos de primera generación (n=45) , o 2. un grupo de referencia no teratogénico (n=38) (mujeres que no tomaron medicación o que tomaron algún medicamento no teratogénico). Los infantes expuesto a ASG tuvieron significativamente mayor peso al nacer que los infantes expuestos a APG (Einarson, 2009).

Otro estudio publicado más reciente, de cohorte de población, comparó mujeres expuestas y no expuestas a antipsicóticos durante el embarazo, incluyó todas las mujeres que daban a luz en Suecia, desde el primero de julio del 2005 hasta el 31 de diciembre, del 2009, dispuestas en tres grupos de comparación:

- Las expuestas a olanzapina y/o clozapina, por ser los antipsicóticos más obesogénicos y diabetogénicos (n=169).
- Las expuestas a otros antipsicóticos (n=338) y
- Las que no estuvieron expuestas a antipsicóticos (n= 357696)

Dentro de los resultados que encontraron fue un incremento de riesgo de diabetes gestacional en el grupo expuesto a otros antipsicóticos (OR ajustado: 1.77, CI: 95% 1.04-3.03), el riesgo incrementado con olanzapina y/o clozapina fue de magnitud similar pero no estadísticamente significativo (OR ajustado: 1.94, CI: 95% 0.97-3.91). Los infantes expuestos a este grupo

tuvieron riesgo incrementado de pequeño para la edad gestacional, mientras que únicamente en los expuestos al grupo de otros antipsicóticos, se presentó un riesgo incrementado de pequeño para la edad gestacional específicamente en talla y circunferencia cefálica. Ninguno de estos riesgos fue significativo después de ajustar factores maternos. No hubo riesgo incrementado de grande para la edad gestacional en lo que respecta a peso y talla, después de la exposición a olanzapina y/o clozapina, pero sí de circunferencia cefálica (OR: 3.02, CI: 95% 1.60-5.71).

En conclusión, las mujeres que tomaron antipsicóticos durante el embarazo tuvieron riesgo incrementado de diabetes gestacional. El riesgo incrementado de tener un bebé pequeño para la edad gestacional, parece ser un efecto de confusión con factores maternos y fumado. Excepto por macrocefalia, la exposición a olanzapina y/o clozapina no estuvo asociada con factores de crecimiento fetal anabólico (Bodén et al, 2012).

Dentro de los antipsicóticos atípicos, la clozapina es la única clasificada en la categoría B de la FDA, mientras que los otros agentes caen en la categoría C. Los efectos adversos asociados al uso de clozapina durante la fase perinatal materna han sido diabetes gestacional materna. También se han publicado reportes de casos de forma aislada con la utilización de clozapina durante el embarazo, en los que se informa por ejemplo de malformaciones menores como cefalohematoma, hiperpigmentación de pliegues cutáneos, y una zona de depresión coccígea en un lactante (Schatzberg, 2006), pero no conforma evidencia estadísticamente significativa para asociación directa con la clozapina.

De los antipsicóticos atípicos restantes, el más evaluado respecto a seguridad reproductora es la olanzapina. Estudios en ratas y conejos, en los que se usaron dosis 7 veces más altas de las máximas recomendadas para humanos, no revelaron evidencia de teratogenicidad (Einarson, 2009). De 5 casos aislados que se han publicado de lactantes expuestos a olanzapina durante el embarazo, la lactancia o ambos, ninguno presentó complicaciones obstétricas, malformaciones congénitas o cuadros de toxicidad en el lactante. En un registro de nacimientos que incluía a 23 embarazadas con exposición a olanzapina durante la gestación evaluadas de manera prospectiva, recogido por Lilly Worldwide Pharmacovigilance Safety Database, no se detectaron malformaciones congénitas importantes; hubo un 13% de abortos espontáneos, 5% de partos prematuros y un 5% de muerte fetal; sin embargo, estas tasas de complicaciones son similares a las observadas en los controles históricos (Schatzberg, 2006). Más recientemente, en un

comunicado personal realizado en setiembre del 2007, por Eli Lilly, con respecto a Zyprexa, se informó que de 144 casos de embarazos expuestos de forma prospectiva y 98 retrospectivos, no se encontró riesgo incrementado de malformaciones (Einarson, 2009), lo que indica que olanzapina durante el embarazo no se asocia a un incremento en el riesgo de teratogénesis ni de complicaciones obstétricas, pero sigue siendo clasificado dentro de la categoría C, de la FDA.

Con respecto a risperidona, en estudios en animales se ha encontrado toxicidad materna con altas dosis; sin embargo, no fueron observados efectos teratogénicos sobre la descendencia. En una comunicación personal, hecha por Janssen sobre risperdal, en setiembre del 2007, se informó que de 250 reportes de casos prospectivos y retrospectivos de exposición durante el embarazo y lactancia, hubo 8 reportes de malformaciones, pero no seguían un patrón de defectos (es importante mencionar que muchos de los resultados de esos 250 casos, no se conocieron) (Einarson, 2009). Se menciona por Schatzberg una publicación correspondiente a dos mujeres embarazadas que estuvieron expuestas y no se observaron efectos adversos perinatales. Además, menciona un único caso de agenesia del cuerpo calloso en un lactante que estuvo expuesto a risperidona durante la gestación en la fase de evaluación del fármaco antes de su comercialización (Schatzberg, 2006). Por lo que parece prudente evitarla aunque no sean hallazgos concluyentes, al igual que con los demás agentes faltan más estudios al respecto.

Dentro de los datos de seguridad reproductora sobre quetiapina, se encuentra un caso de un lactante sano, cuya madre estuvo expuesta a quetiapina durante todo el embarazo, con dosis diarias de hasta 400 mg/día (Schatzberg, 2006). Estudios en animales, no encontraron riesgo incrementado de defectos congénitos. En un comunicado por AstraZeneca, para seroquel, en el 2007, se informó que se habían recibido en la base de datos de seguridad internacional de la compañía 915 reportes de exposición durante el embarazo, de los cuales se supo de 298 (33%) con resultados conocidos, y en solo 14 casos se reportaron anomalías congénitas (sin seguir un patrón de defectos), algunos de estos casos, también tomaban otros medicamentos (11 de 14) o bien, la información era muy limitada, por lo que no se puede asociar directamente con el uso de quetiapina (Einarson, 2009).

Muchos de estos agentes, inducen hiperglicemia materna, deterioro de la tolerancia a la glucosa y ganancia de peso, predisponiendo la embarazada a sufrir complicaciones perinatales o a largo plazo (Menon, 2008).

De los antipsicóticos más nuevos como aripiprazol y ziprasidona, existe muy poca evidencia en lo concerniente al perfil de seguridad durante el embarazo, aunque estudios en animales han demostrado efectos teratogénicos, retraso en osificación esquelética, reducción del peso fetal e incremento de mortalidad (Menon, 2008). Por lo que no se recomienda su uso en el embarazo.

Salvatore Gentil, también refiere en su revisión, que en estudios animales el aripiprazol, demostró teratogenicidad y toxicidad del desarrollo, así como una disminución del peso fetal, a dosis de 3-10 veces la dosis máxima recomendada en humanos. Hasta ahora, sólo 3 casos clínicos han investigado la seguridad del aripiprazol en los embarazos humanos. En 2 casos, el bebé no mostró ni anomalías estructurales ni del desarrollo neurológico (Gentil, 2010).

En el caso de ziprasidona, se encontró información mediante un comunicado personal hecho por Pfizer Inc, en setiembre del 2007, para Geodon, sobre 103 casos expuestos durante el embarazo, de los cuales solo se conocieron los resultados de 57, de esos 50 fueron normales, 5 resultaron en aborto espontáneo, 1 con malformación y otro con muerte fetal (Einarson, 2009).

Finalmente, tenemos el Amisulpride: su categoría en embarazo ha sido establecido por la Subcomisión de Anomalías Congénitas del Comité de Evaluación de Medicamentos australiano (ADEC), que utiliza un sistema de clasificación diferente a la utilizada por los EE.UU. con la Food and Drug Administration (FDA). De acuerdo con el sistema de ADEC, amisulpride se tiene como riesgo B3 (medicamentos que han sido utilizados solamente por un número limitado de mujeres embarazadas y mujeres en edad fértil, sin aumento en la frecuencia de malformaciones). A pesar de no existir evidencia de teratogenicidad en el desarrollo del embrión fetal, como se demuestra en estudios de desarrollo en ratones y conejos tras dosis orales de hasta 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos, no existe información disponible publicada sobre los embarazos humanos (Gentil, 2010).

### **7.3. SÍNDROMES PERINATALES Y ANTIPSICÓTICOS**

#### **7.3.1. Antipsicóticos de Primera Generación**

La exposición perinatal a fármacos antipsicóticos típicos, clásicos o de primera generación (APG) durante el tercer trimestre se ha asociado a cuadros transitorios y sin secuelas posteriores de sintomatología extrapiramidal, con hipertonía, hiperreflexia y temblor. También se ha

informado de hipotonía, letargia, incremento de la bilirrubina y cambios en el EEG. Con los antipsicóticos clásicos (especialmente fenotiazinas) se han descrito síntomas perinatales como inquietud motora, temblor, hipertonía, movimientos anormales y dificultades para la alimentación. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron transitorios y se resolvieron sin secuelas en unos días, aunque los síntomas persistieron en algunos niños hasta los 10 meses de edad. Se han comunicado casos aislados de apatía e ictericia colestásica, asociados al uso perinatal de dosis elevadas de clorpromazina (Medrano et al, 2009).

Sharmila Menon, también menciona en su artículo sobre medicación psicotrópica durante el embarazo y lactancia, que se han documentado complicaciones transitorias en neonatos, incluyendo síntomas de abstinencia, signos extrapiramidales (anormalidades de tono y reflejos subdesarrollados), ictericia neonatal y obstrucción intestinal (Menon, 2008).

Un meta-análisis reveló un pequeño, pero significativo aumento en la incidencia de complicaciones relacionadas con el embarazo y el parto, incluyendo: prematuridad, bajo peso al nacer y mortalidad perinatal en mujeres esquizofrénicas, aunque esos resultados son objeto de crítica, pues se presentaron muchos factores de confusión, como abuso de sustancias y violencia. (Menon, 2008)

Con respecto a Clopromazina, existe preocupación sobre el uso de dosis altas (150-250 mg/día) para el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica como tal, ya que algunos de esos bebés expuestos a esos niveles de clorpromazina, han exhibido síntomas de abstinencia neonatal y anormalidades extrapiramidales que se han visto hasta varias semanas después del nacimiento. (Einarson, 2009). También se ha planteado la hipótesis de que la clorpromazina podría estar asociado con un mayor riesgo de dificultad respiratoria neonatal, si se usa a diario las dosis superiores a 500 mg, mientras que las complicaciones perinatales parecen ser relativamente común cuando el medicamento se utiliza al final del embarazo (Gentile, 2010).

Para la flufenazina, se encontró, según lo menciona Briggs y colaboradores, que hubo dos reportes de síntomas de tipo extrapiramidales, que tardaron varios meses, en hijos de madres que recibieron decanoato de flufenazina durante el embarazo. Estos síntomas fueron controlados con difenhidramina y se resolvieron completamente (Briggs y cols, 2008).

### **7.3.2. Antipsicóticos de Segunda Generación**

La exposición a la risperidona en el tercer trimestre y en periodo perinatal se ha asociado a un mayor riesgo de sintomatología extrapiramidal autolimitada en el neonato (Medrano et al, 2009).

Asimismo, se han descrito casos aislados de convulsiones, alteraciones en el EKG y Apgar bajo tras la exposición a la clozapina durante el tercer trimestre.(Medrano, Pacheco y Zardoya, 2009)

Otro reporte de febrícula transitoria tras el parto en un niño cuya madre también había recibido litio y otro caso de síndrome de lactante hipotónico en un recién nacido cuya madre había tomado clozapina y lorazepan durante el embarazo (Shatzberg, 2006).

La agranulocitosis neonatal, aunque todavía no ha sido reportada, es una posibilidad teórica y parece razonable realizar rutinariamente hemogramas en recién nacidos expuestos (Menon, 2008) y en los lactantes alimentados con leche materna de mujeres expuestas (Shatzberg, 2006)

Se ha descrito un mayor riesgo de incremento de peso en la gestante y de desarrollo de diabetes gestacional con clozapina y olanzapina, lo que se asocia a su vez con mayores complicaciones obstétricas y postgestacionales (Gimeno y Ferre, 2011)

Los Antipsicóticos de segunda generación se sabe que están asociados con ganancia de peso, lo cual puede incrementar el riesgo para la madre y su producto de la concepción, por ejemplo, mayor riesgo de defectos del tubo neural. Además, las mujeres con ganancia de peso pueden cursar con condiciones preexistentes de hipertensión arterial o diabetes o bien desarrollarlas durante la gestación, condiciones que ejercen por sí mismas, su propio riesgo sobre los resultados del embarazo (Einarson, 2009).

### **7.4 SECUELAS POSNATALES Y ANTIPSICÓTICOS**

La toxicidad posnatal se refiere al riesgo de presentar secuelas neuroconductuales a largo plazo asociado a la exposición gestacional a medicación psicotrópica. En el caso de los antipsicóticos no se conocen riesgos específicos. En estudios animales se han observado cambios en la neurotransmisión y en la conducta tras la exposición prenatal a fármacos como la clorpromazina y el haloperidol. No se ha podido demostrar que estos cambios se den en humanos y de hecho parece que podría descartarse que se produzcan alteraciones en el desarrollo y en el CI en

seguimientos a nueve y cuatro años, respectivamente, en los niños expuestos durante la gestación a la clorpromazina y a otras fenotiazinas (Medrano, Pacheco y Zardoya, 2009); no obstante, otro estudio, reveló deficiencias en el desarrollo en niños de 12 a 18 meses de edad con la utilización de clorpromazina y haloperidol, de forma concomitante (Amstrong, 2008).

Dentro de los resultados para perfenazina, en el Proyecto Colaborativo Perinatal, como ya se mencionó, no se encontró efectos sobre coeficiente intelectual en niños a los 4 años de edad (Einarson, 2009).

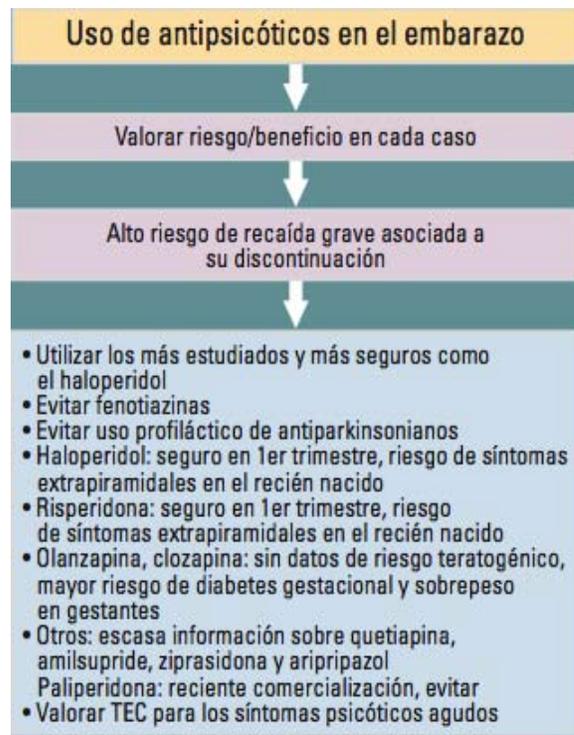
Un estudio húngaro, evaluó variables, como peso al nacer y circunferencia cefálica y luego a los 8 meses de edad, en niños expuestos a prometazina in utero y no encontró diferencias comparado con niños expuestos a otros medicamentos no teratogénicos (como el acetaminofén) (Einarson, 2009).

En realidad no se ha confirmado que existan efectos a largo plazo con fenotiazinas, pues no se han reportado hallazgos consistentes de estudios sobre alteraciones neuroconductuales a largo plazo (Menon, 2008)

Con los antipsicóticos de segunda generación también faltan más estudios sobre las secuelas a largo plazo, por ahora, no se recomienda la utilización de estos agentes durante el embarazo (Amstrong, 2008).

En resumen, aunque los datos relativos a secuelas a largo plazo son muy limitados, y precisan seguimientos estrechos y a largo plazo, en los estudios no controlados de seguimiento, no se ha observado evidencia de toxicidad (Medrano et al, 2009). Existen datos limitados y se precisan más estudios longitudinales (Gimeno y Ferre, 2011).

Gimeno y Ferre, resumen el uso de antipsicóticos en el embarazo, recomendando el siguiente árbol de decisión (Figura 2):



**Fig. 2.** Árbol de decisión para el uso de antipsicóticos en el embarazo. TEC: terapia electro-convulsiva.  
**Fuente:** Gimeno D y Ferre F. (2011) *Protocolo de Actuación para el Uso de Psicofármacos en el Embarazo. Medicine; 10 (86): 5855-61.*

## 7.5 DISCUSIÓN

Existen muy pocos estudios actualizados sobre antipsicóticos de primera generación (APG), esto puede deberse a un reducido interés científico por la seguridad clínica de esta clase de medicamentos, por la aparición de antipsicóticos de segunda generación (ASG), que han sido poco estudiados y que ahora son el foco de interés. Sin embargo, no debe ser considerada como un terapia olvidada, pues las publicaciones hasta el momento concluyen que se pueden administrar durante el embarazo, según la evaluación del riesgo beneficio, aunque la FDA no ha aprobado ninguno.

Es importante tomar en cuenta además, que casi todas las críticas anteriores sobre este tema se debe a que son revisiones narrativas de la literatura científica y que por tanto, pueden estar sesgados por un estudio selección basada en metodologías subjetivas, y algunos de los estudios analizados podrían haber reflejado puntos de vista de los autores, en lugar de reflejar conclusiones científicas válidas.

La base de información sobre los riesgos del uso de fármacos antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, durante el embarazo y la lactancia, son casos clínicos aislados, revisiones literatura, revisiones retrospectivas de datos clínicos y pequeños estudios no controlados. Con estas fuentes resulta difícil establecer un criterio general para el abordaje de las pacientes embarazadas con trastornos psicóticos durante el embarazo, máxime si se tiene en cuenta que las conclusiones y las recomendaciones derivadas de las mismas no siempre son coincidentes (Medrano et al, 2009).

Hasta el momento la clozapina, es el único agente antipsicótico con categoría B, aprobado por la FDA, para su uso durante el embarazo, pues pese a reportes de casos aislados de malformaciones congénitas menores, estos no constituyen evidencia de peso y cursan con muchos factores de confusión que son difíciles de separar como el uso concomitante de otros medicamentos, por lo que no es posible la asociación directa con clozapina. Igual sucede con la agranulocitosis, se recomienda evaluar mediante un hemograma al recién nacido, pero no se han presentado reportes de casos y solo se considera un riesgo teórico.

Por otra parte, la olanzapina dentro de los antipsicóticos de segunda generación, es el más evaluado en materia de seguridad reproductiva y hasta el momento no se ha asociado a un incremento en el riesgo de teratogénesis ni de complicaciones obstétricas, aunque siga siendo categoría C, de la FDA.

Otros aspectos importantes de recalcar son los efectos perjudiciales de la psicopatología mayor, en este caso la esquizofrenia, sobre el embarazo, el parto y el recién nacido, por lo que en todo momento, se deberá evaluar el riesgo-beneficio de la medicación, en cada paciente en particular, informándola al respecto tanto a ella, como a su red de apoyo social, y ojalá, abordarla de forma interdisciplinaria, con perinatología, psicología, trabajo social, y pediatría en el mejor de los casos.

Se debe tomar en cuenta que dentro de los efectos de la discontinuación del tratamiento sobre la salud materna, están: severos síntomas de abstinencia, incluyendo síntomas físicos adversos y exacerbación de la psicosis (Einarson, 2009).

## **CAPÍTULO 8**

### **8.1 CONCLUSIONES**

#### **8.1.1 ANTIDEPRESIVOS**

Anteriormente se pensaba que el embarazo mejoraba a las "mujeres neuróticas", ante la suposición de que el estar embarazada es el momento más feliz en la vida de una mujer. Actualmente se ha demostrado que la depresión materna durante la gestación es frecuente y el riesgo es elevado, y se asocia con múltiples factores entre ellos biológicos que se relacionan con cambios hormonales, factores psicosociales como si se cuenta con una pareja, red de apoyo, trabajo, situación económica, comorbilidades, y por supuesto antecedentes personales en especial historia de depresión previa, intensidad y terapias recibidas.

Algunas mujeres necesitan tratamiento farmacológico para la depresión en este periodo; sin embargo, muchos interrumpen su medicación apenas se dan cuenta que están embarazadas por razones que incluyen la información negativa que han escuchado de sus mismos encargados de la atención médica, que sin un conocimiento profundo de los datos y resultados, tienden a tomar decisiones de manera intuitiva evitando los fármacos antidepresivos sin evaluar si es mayor el riesgo de darlos o de suspenderlos.

En el sistema de salud costarricense, quienes tienen el primer contacto con estas pacientes, son los médicos de atención primaria, donde por compromiso de gestión, se exige la captación prenatal antes de las 12 semanas de gestación, y dado que la depresión es frecuente pero subdiagnosticada y subtratada, sería recomendable realizar en el primer nivel de atención un tamizaje para depresión en la primera consulta y al menos en cada trimestre. Tomando en cuenta que durante el embarazo se presentan síntomas que pueden confundirse con una depresión, tales como: astenia, adinamia, fatiga, labilidad emocional, cambios en el sueño, alteraciones en el apetito, y otros síntomas gastrointestinales, etc., sería aconsejable que se les pasara una escala de depresión estandarizada como la de Hamilton o la escala de depresión de Edimburgo en el posparto, aunque estos instrumentos no sustituyen el diagnóstico clínico, pueden determinar quienes requieren una evaluación adicional; no obstante, es un tema complejo y de hacer otro trabajo de investigación al respecto.

Lo cierto es que la interrupción del tratamiento en mujeres gestantes deprimidas, se asocia con riesgos propios de la exposición prenatal a la enfermedad y un aumento en la morbilidad materna y fetal. Por lo general, si una mujer es candidata a la suspensión del tratamiento farmacológico, esta se debe realizar de manera gradual y lentamente, como la reducción del 25% de la dosis cada 1-2 semanas, con un control riguroso de una posible recaída. En un estudio prospectivo de cohortes de mujeres que sufrían de depresión recurrente, el riesgo de recaída fue seis veces mayor para las mujeres que interrumpieron el tratamiento antidepresivo durante el embarazo, en comparación con las mujeres que continuaron el tratamiento con la misma dosis durante el embarazo (Yonkers et al, 2009).

Por otra parte, la decisión de tratar la depresión conlleva a muchas dudas respecto a la seguridad reproductiva de cada medicamento y en circunstancias ideales se debería evaluar el riesgo/beneficio de cada paciente en particular.

Siempre que sea posible, se recomienda un tratamiento multidisciplinario que incluye al psiquiatra, obstetra del paciente, médico de cabecera, psicología y trabajo social para facilitar la atención, junto con la gestante y su red de apoyo debidamente informada.

Tomando en cuenta los antecedentes personales y los síntomas actuales de la gestante evaluada, se debe determinar si cursan con depresión leve a moderada, estas pacientes pueden ser tratadas con psicoterapia individual y de grupo en lugar de la medicación. Esta también es una opción para las mujeres que planean quedar embarazadas o que ya están embarazadas pero prefieren evitar la medicación.

Las pacientes con antecedentes de trastornos depresivos graves y recurrentes, con antecedente de psicosis o de intento suicida grave, no pueden ser candidatas para la interrupción del medicamento. Sino por lo contrario, deben continuar con la medicación antidepresiva y su equipo tratante, en cada caso, deben coordinar su cuidado para que no solo tengan la profilaxis óptima de recaída de enfermedad psiquiátrica, sino también la atención obstétrica adecuada.

Las mujeres con depresión grave o severa, con intento suicida, incapacidad funcional o pérdida de peso, deben continuar con su medicación ya que el riesgo de recurrencia o de agravamiento de los síntomas es alto después de la interrupción del tratamiento y puede producir un deterioro de

la salud física de la mujer y hasta posiblemente un suicidio. En estas pacientes se les debe valorar un internamiento y terapia electroconvulsiva según el caso.

Antes de prescribir cualquier medicamento, se debe documentar todos los fármacos que la paciente toma y discutir sobre riesgos y beneficios en relación con la medicación u otro tratamiento. Además a todos los casos se les debe recomendar estilos de vida saludables, adecuada nutrición y control de peso, cuidado prenatal regular y educación para el parto. Es conveniente también tratar las adicciones, como los cigarrillos, el alcohol, con el fin de reducir el riesgo materno-fetal.

En términos generales los antidepresivos de primera elección son aquellos que están más estudiados y con más información sobre su uso en embarazadas, debiéndose evitar los de más reciente comercialización, por que existe poca información hasta el momento.

La opción de tratamiento dependerá del perfil de seguridad de los medicamentos, la etapa de la gestación, los síntomas del paciente, la historia y preferencias terapéuticas, como ya se mencionó. La dosis de los fármacos metabolizados principalmente por el citocromo P450 2D6 o 3A4 puede requerir un aumento en la segunda mitad del embarazo (Yonkers et al, 2009).

Se recomienda evitar el uso de ISRS, especialmente paroxetina durante el primer trimestre por la asociación descrita con defectos cardíacos, y si se decide utilizar se recomienda realizar una ecocardiografía fetal de alta resolución en el embarazo temprano.

Aunque la fluoxetina no se considera teratogénico, se recomienda precaución al utilizarla por la posible asociación con la hipertensión pulmonar persistente durante la gestación y en el recién nacido.

Los antidepresivos tricíclicos parecen ser de uso razonable durante el embarazo y una ventaja en algunos centros es que se pueden monitorizar los niveles séricos junto con la respuesta. Sin embargo, tiene desventajas relacionadas con los efectos secundarios anticolinérgicos (por ejemplo, la boca seca, constipación y sedación) y toxicidad en caso de sobredosis.

Durante el tercer trimestre se recomienda una suspensión gradual de los antidepresivos, al final del embarazo, especialmente ISRS y ATC, para evitar complicaciones transitorias neonatales

como síndromes de retirada y de toxicidad neonatal, que suelen ocurrir en las primeras 12 horas tras el parto y suelen ser transitorios. El riesgo asociado al uso debe ser sopesado ante el riesgo de recaída si se descontinúa la medicación, por lo que se debe individualizar cada caso.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO), se deben evitar por los potenciales graves y efectos secundarios, como retraso del crecimiento intrauterino, hipertensión materna y problemas en el uso de la anestesia en el caso de que esta fuese necesaria en el parto.

El antidepresivo bupropión, se puede utilizar como un tratamiento para la adicción a la nicotina y puede haber beneficios adicionales para las mujeres que fuman y que están deprimidas, tomando en cuenta las contraindicaciones como un trastorno de alimentación o un trastorno convulsivo. Sin embargo, no todas las pacientes responden a bupropión y se ha descrito riesgo de aborto espontáneo, aunque la evidencia no es clara todavía, la FDA lo pasó de categoría (de B a C), siempre deberá imperar la valoración del riesgo/beneficio.

Para resumir , el uso de un solo medicamento en una dosis más alta se ve favorecida por el uso de múltiples medicamentos para el tratamiento de la enfermedad psiquiátrica durante el embarazo.

La idea general es que aunque se han descrito ciertos riesgos con el uso de algunos antidepresivos durante el primer y último trimestre del embarazo, pero estos riesgos son inespecíficos y no superan al riesgo de la exposición fetal a la enfermedad materna. Los antidepresivos pueden ser necesarios para aliviar o prevenir las recaídas en los casos más graves, crónicos o recurrentes, y el riesgo de aplicarlos es, en general, escaso. Aun así, en mujeres con depresión menos graves la psicoterapia sería una buena alternativa, pero lo ideal sería la utilización combinada de fármacos y psicoterapia, de acuerdo con las posibilidades y necesidades de cada caso y momento en particular.

Lo recomendable sería mantener controles psiquiátricos frecuentes en mujeres con factores de riesgo, e intervenir inmediatamente que se detecten síntomas sospechosos.

Como ya se mencionó, las pacientes que no han tenido respuesta al tratamiento antidepresivo o que cursan con síntomas psicóticas, ideas suicidas o discapacidad grave son candidatas para la terapia electroconvulsiva. Otros pacientes con depresión severa pueden preferir la terapia

electroconvulsiva, debido a la rapidez de la respuesta a esta modalidad.

El riesgo de aumento de malformaciones con los antidepresivos, si lo hubiera, sería muy pequeño en términos absolutos, no sobrepasando al de la población general.

Tanto los ISRS como los tricíclicos, no parecen afectar el desarrollo del niño, todo lo contrario de lo que ocurre con las exposición del niño a la depresión materna.

Para finalizar se recomienda la interpretación cautelosa de los resultados de estudios con asociaciones estadísticas; ya que lo que se considera estadísticamente significativo en un estudio epidemiológico no siempre se considera significativo en la clínica, lo mismo ocurre con las categorías FDA, que ya por ser categoría C, no nos arriesgamos a dar un tratamiento, pero realmente en la categoría B, tampoco hay estudios en humanos, y lo que se aplica para las especies de animales estudiados no siempre se aplica para la especie humana, aunque por supuesto estas categorías son dignas de tomar en cuenta, al momento de tomar decisiones clínicas.

### **8.1.2 ANTIPSICÓTICOS**

Los antipsicóticos típicos han sido estudiados con detalles, durante más de 40 años y la escasez de datos que indiquen una asociación entre estos compuestos y los efectos teratógenos o tóxicos, sugiere que el riesgo que acompaña a estos compuestos es mínimo (Schatzberg, 2006)

En concreto, las fenotiazinas piperazina (trifluperazina y perfenazina) podrían presentar un potencial teratógeno, pero sería muy limitado.

Las dosis de antipsicóticos típicos, si se van a utilizar, deben ser las menores posibles con el fin de minimizar efectos secundarios en el niño de síntomas extrapiramidales y en consecuencia utilizar medicamentos anticolinérgicos.

Son pocos los datos que indiquen que los antipsicóticos atípicos se asocien a una elevación de los riesgos de toxicidad neonatal o teratogénesis.

No se han llevado a cabo estudios neurocomportamentales a largo plazo en los niños expuestos a ASG, por lo que no se puede recomendar el uso sistemático de antipsicóticos atípicos o de segunda generación, durante el embarazo; no obstante, si una mujer que está recibiendo

antipsicóticos atípicos queda embarazada de manera inadvertida, la evaluación detallada del cociente riesgo/beneficio terapéutico, puede indicar que es preferible mantener el antipsicótico atípico (al cual el feto ya ha sido expuesto) durante la gestación, más que sustituirlo por un antipsicótico típico al cual el feto todavía no se ha expuesto (Schatzberg, 2006)

Deben tenerse en cuenta los factores de riesgo asociados a la enfermedad mental con repercusiones graves sobre la evolución del embarazo, como son el tabaquismo, alcohol, drogas y bajo nivel socioeconómico.

Mayor riesgo de malformaciones fetales, aborto, muerte perinatal y complicaciones obstétricas, en los hijos de pacientes esquizofrénicas, independiente del uso de medicación.

A la fecha, no se ha encontrado una asociación definitiva del uso de antipsicóticos durante el embarazo con defectos de nacimiento u otros resultados adversos.

Como regla general utilizar los que lleven más tiempo en el mercado y sean más seguros como el haloperidol, o bien la clozapina que está clasificada como riesgo B, por la FDA. Otros agentes antipsicóticos como la olanzapina, se recomiendan si el beneficio supera los riesgos, que hasta el momento como ya se mencionó, no ha sido asociado con teratogénesis ni con complicaciones obstétricas.

Evitar el uso profiláctico de antiparkinsonianos. El suplemento de calcio puede prevenir los síntomas. Si éstos se desarrollan, valorar disminuir la dosis o el cambio de fármaco.

Existe alta probabilidad de recaída grave asociada a su discontinuación, que aumenta si se retira el fármaco rápidamente.

Siempre se deberá valorar el riesgo/beneficio de cada caso en particular, limitándose el uso del antipsicótico a los casos en los que el riesgo potencial de la exposición al mismo sea menor que el derivado de su interrupción.

Finalmente es necesario valorar el soporte psicosocial y los recursos necesarios *a posteriori*. (Gimeno y Ferre, 2011)

## BIBLIOGRAFÍA

Addis A, Koren G. (2000) Safety of fluoxetine during the first trimester of pregnancy: a meta-analytical review of epidemiological studies. *Psychological Medicine*. Jan; 30 (1): 89-94.

Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM, and the National Birth Defects Prevention Study. (2007) Use of Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors in Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *N Engl J Med*. 356(26): 2684-92.

Alwan S, Friedman JM. (2009) Safety of selective serotonin reuptake inhibitors in pregnancy. *CNS Drugs*; 23(6):493-509.

Amstrong C. (2008) ACOG, Guidelines on Psychiatric Medication Use During Pregnancy and Lactation. *American Family Physician*. Sep 15; 78 (6): 772-778.

American Academy of Pediatrics, Committee on Drugs. Use of Psychoactive Medications During Pregnancy and Possible Effects on The Fetus and Newborn. *Pediatrics* 2000; 105 : 880-7.

Andrade SE, McPhillips H, Loren D, Raebel MA, Lane K, Livingston J, et al. (2009) Antidepressant medication use and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*; 18 (3): 246-52.

Briggs G, Freeman R, Yaffe S. (2008) *Drugs in pregnancy and lactation*, eight edition. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins. Pp 759-60.

Bodén R, Lundgren M, Brandt L, Reutfors J, Kieler H. (2012) Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects. *Arch Gen Psychiatry*. Julio; 69 (7): 15-21

Brown MA, Gallery EDM. (1994) Volume homeostasis in normal pregnancy and pre- eclampsia: physiology and clinical implications. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*; 8(2):287–310.

Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Mar- ter LJ, et al. (2006) Selective Serotonin-Reuptake Inhibitors and Risk of Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *New England Journal of Medicine*; 354:579-87.

Comunicado de la FDA sobre la seguridad de los medicamentos: El uso de antidepresivos con inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (SSRI por sus siglas en inglés) durante el embarazo y reportes de afecciones cardíacas y pulmonares poco comunes en recién nacidos, 14 de diciembre, 2011.

Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Wajnberg R, Avgil M, Di Gianantonio E, Clementi M, Weber-Schoendorfer, Schaefer C, Ornoy A. (2008) Paroxetine and fluoxetine in pregnancy: a prospective, multicentre, controlled, observational study. *Br J Clin Pharmacol*; 66; 695–705.

Einarson A, Boskovic R. (2009) Use and Safety of Antipsychotic Drugs During Pregnancy. *Journal of Psychiatric Practice*. Vol. 15, No. 3. May 2009. Pp 183-19.

Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H, Paulus WE, Panchaud A, et al. (2008) Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry*; 165 (6):749–52.

Einarson TR, Einarson A. (2005) Newer antidepressants in pregnancy and rates of major malformations: a meta-analysis of prospective comparative studies. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.*;14(12): 823-5.

Frederiksen MC. (2001) Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. *Semin Perinatol*; 25:120-3.

Fujitani S, Baldisseri MR. (2005) Hemodynamic assessment in a pregnant and peripartum patient. *Crit Care Med*; 33(10):S354–61.

Gentil S. (2010) Antipsychotic Therapy During Early and Late Pregnancy. A Systematic Review. *Schizophrenia Bulletin* vol. 36 no. 3 pp. 518–544.

Gimeno D y Ferre F. (2011) Protocolo de Actuación para el Uso de Psicofármacos en el Embarazo. *Medicine*;10 (86): 5855-61.

Gray G. (2004) *Psiquiatría Basada en la Evidencia*. Psiquiatría Editores S.L. Barcelona, España.

Hendrick V, Smith LM, Suri R, Hwang S, Haynes D, Altshuler L. (2003) Birth outcomes after prenatal exposure to antidepressant medication. *American Journal Obstetrics Gynecology*;188(3):812-5.

Hill C., Pinkipough J. (2008) Cambios fisiológicos durante el embarazo. *Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica*; 88:391–401.

Hoog SL, Cheng Y, Elpers J, Dowsett SA. (2013) Duloxetine and Pregnancy Outcomes: Safety Surveillance Findings. *International Journal of Medical Science*; 10(4):413-419.

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/018644s043lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018644s043lbl.pdf)

[http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/018644s043lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/018644s043lbl.pdf)

Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. (2002) Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, The neonate, and the nursing infant. *Psychiatric Services*;53:39-49.

Jimenez - Solem, Andersen, Petersen, et al. (2013) SSRI Use During Pregnancy and Risk of Stillbirth and Neonatal Mortality. *Am J Psychiatry*; 170:299–304.

Källén B and Olausson PO. (2008) Maternal use of Selective Serotonin Re-uptake Inhibitors and Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn. *Pharmacoepidemiol Drug Safety*; 17: 801-806.

Kulkarni J, McCauley-Elsom K, Marston N, Gilbert H, Gurvich C, de Castella A, et al. (2008) Preliminary findings from the National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy. *Aust N Z J Psychiatry* 42:38-44.

Lenestel R, Kallen B. (2007). Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *Journal Clinical Psychopharmacology* 27(6): 607-613.

Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. (2007) First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *The New England Journal of Medicine*;356(26):2675–2683.

Medrano Albéniz Juan, Zardoya Mateo María José, Pacheco Yañez Luis. (2009) Uso de Psicofármacos en Embarazo y Lactancia. Editorial EUROMEDICE. Ediciones Médicas. S.L. España . Pp 21.

Menon Sharmila J. (2008) Psychotropic medication during pregnancy and lactation. *Archives Gynecology obstetrics* ; 277: 1-13.

Moore Keith, T.V.N. Persaud. (1995) Embriología Clínica. Editorial Interamericana McGraw Hill, Philadelphia, Pennsylvania, USA. Pp 164-177.

Nulman I, et al. (1997) Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. N Engl J Med; 336:258–62.

Nulman I, et al. (2002) Child development following exposure to tricyclic antidepressants or fluoxetine throughout fetal life: a prospective, controlled study. Am J Psychiatry; 159:1889–95.

Paton C. (2008) Prescribing in pregnancy. British Journal of Psychiatry; 192 (5): 321-2.

Romá E, García J, Póveda J et al. (2007) Medicamentos y Embarazo: informes de evaluación de teratogenia en el primer trimestre de embarazo. Editorial Generalitat Valenciana, 1 edición, Madrid, España. Pp 82.

Ross L, Grigoriadis S, Mamisashvili L, VonderPorten E, et al. (2013) Selected Pregnancy and Delivery Outcomes After Exposure to Antidepressant Medication: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Psychiatry; 70 (4): 436-443.

Ruoti Miguel. (2011) Uso de Fluoxetina Durante el Embarazo: que nos dice la evidencia. Revista Tendencias en Medicina, agosto 2011.

Salazar Vallejo M. (2010) Tratado de Psicofarmacología: Bases y Aplicación Clínica. Pp 243-247.

Schatzberg, Alan F., Nemeroff Charles B. (2006) Psicofármacos durante el embarazo y la lactancia. Tratado de Psicofarmacología. Editorial Elsevier. España. Pp1237-1269

Tejada Perez, Paúl et al. (2007) Modificaciones fisiológicas del embarazo e implicaciones farmacológicas: maternas, fetales y neonatales. Rev Obstet Ginecol Venez [online]. 2007, vol.67, n.4 [citado 2012-10-13], pp. 246-267 . Disponible en: <[http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0048-77322007000400006&lng=es&nrm=iso](http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0048-77322007000400006&lng=es&nrm=iso)>. ISSN 0048-7732.

Trixler M, Gati A, Fekete S, Tényi T. (2005) Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. Drugs; 65:1193-206.

Yeomans ER, Gilstrap LC III. (2005) Physiologic changes in pregnancy and their impact on critical care. *Crit Care Med*;33 (10): S 256–8.

Yonkers K, Wisner K, Stewart D, et al. (2009) Depression During Pregnancy: Treatment and Recommendations. A Joint Report from APA (American Psychiatric Association) and ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists), 21 de agosto, 2009. Publicado en *Obstetrics & Gynecology* (septiembre de 2009) y *General Hospital Psychiatry* (septiembre / octubre de 2009).

Wichman CL, Fothergill A, Moore KM, Lang TR, Heise RH, Jr., Watson WJ. (2008) Recent trends in selective serotonin reuptake inhibitor use in pregnancy. *Journal of Clinical Psychopharmacology*; 28(6):714–716.