

**USO DE  
PSICOFÁRMACOS  
DURANTE EL**

**EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

**2ª Edición**



**Osakidetza**



**EUSKO JAURLARITZA  
GOBIERNO VASCO**

OSASUN SAILA  
DEPARTAMENTO DE SALUD

Edita: Osakidetza. C/ Álava, 45 - 01006 Vitoria-Gasteiz (Álava)  
© Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco  
Osakidetza 2016  
Internet: [www.osakidetza.euskadi.eus](http://www.osakidetza.euskadi.eus)  
e-mail: [coordinacion@osakidetza.eus](mailto:coordinacion@osakidetza.eus)  
ISBN: 978-84-944367-8-9  
PVP: 12 euros (IVA incluido)

**USO DE  
PSICOFÁRMACOS  
DURANTE EL**

**EMBARAZO Y LA LACTANCIA**

**2ª Edición**

María José Zardoya Mateo,  
Juan Medrano Albéniz  
y  
Luis Pacheco Yáñez

**Directores**

# USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

## Directores:

### **María José Zardoya Mateo**

Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario de Cruces. OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces.  
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza.

### **Juan Medrano Albéniz**

Psiquiatra. Jefe de Servicio de la Comarca Ezkerraldea.  
Red de Salud Mental de Bizkaia.  
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza.

### **Luis Pacheco Yáñez**

Psiquiatra. Jefe de Servicio de la Comarca Bilbao.  
Red de Salud Mental de Bizkaia.  
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza.

## AUTORES

### **Álamo González, Cecilio**

Doctor en Medicina. Catedrático Universitario de Farmacología.  
Departamento de Ciencias Biomédicas.  
Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Alcalá.  
Alcalá de Henares. Madrid.  
Autor principal: Cap.1. Autor colaborador: Cap. 2

### **Barrios Flores, Luis Fernando**

Doctor en Derecho.  
Profesor de Derecho Administrativo. Universidad de Alicante. Alicante.  
Autor principal: Cap. 4

### **Beltrán Vaquero, David Angel**

Especialista en Ginecología y Obstetricia.  
Ayuntamiento de Madrid. Madrid.  
Autor principal: Cap.2

### **Guerra Guirao, José Antonio**

Farmacólogo. Profesor Asociado. Departamento de Farmacología  
(Farmacognosia y Farmacología Experimental).  
Universidad Complutense de Madrid. Madrid.  
Autor colaborador: Cap. 2

### **Inchausti López de Larrucea, Lucía**

Psiquiatra. Servicio de Psiquiatría.  
Hospital Universitario de Basurto. OSI Bilbao-Basurto. Osakidetza.  
Profesora Asociada de Psiquiatría. UPV-EHU.  
Autora colaboradora: Cap. 10, 20, 22, 24

### **López-Muñoz, Francisco**

Médico especialista en Medicina Farmacéutica  
Profesor de la Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad CJC. Madrid.  
Unidad de Neuropsicofarmacología. Instituto de Investigación del  
Hospital 12 de Octubre. Madrid.  
Autor colaborador: Cap. 1

### **Malo Ocejo, Pablo**

Psiquiatra. Centro de Salud Mental Bombero Echániz.  
Comarca Bilbao. Red de Salud Mental de Bizkaia. Osakidetza.  
Autor principal: Cap. 7, 16, 22

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### **Medrano Albéniz, Juan**

Psiquiatra. Jefe de Servicio de la Comarca Ezkerraldea.  
Red de Salud Mental de Bizkaia. Osakidetza.  
Autor principal: Cap. 9, 11, 13, 14, 17, 22. Autor colaborador: Cap. 12, 21

### **Oraá Gil, Rodrigo**

Psiquiatra. Centro de Adicciones Julían de Ajuriaguerra.  
Comarca Bilbao. Red de Salud Mental de Bizkaia. Osakidetza.  
Autor principal: Cap. 10, 20, 22, 24. Autor colaborador: Cap. 23

### **Pacheco Yáñez, Luis**

Psiquiatra. Jefe de Servicio de la Comarca Bilbao.  
Red de Salud Mental de Bizkaia. Osakidetza.  
Autor principal: Cap. 6, 15, 21, 22

### **Prieto Etxebeste, Maider**

Psiquiatra. Centro de Salud Mental de Baracaldo.  
Comarca Ezkerraldea. Red de Salud Mental de Bizkaia. Osakidetza.  
Autora principal: Cap. 19, 23, 25

### **Robador Azkárate, Ana (+)**

Psiquiatra. Ex-responsable de la Unidad de Psiquiatría y Embarazo.  
Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario de Cruces.  
OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces. Osakidetza.  
Autora principal: Cap. 26. Autor colaborador: Cap. 6, 15.

### **Santander Cartagena, Fernando**

Psiquiatra. Hospital de Día de Psiquiatría Angulema. Comité de Ética Asistencial.  
Red de Salud Mental de Araba. Osakidetza.  
Autor principal: Cap. 3

### **Uriarte Uriarte, José Juan**

Psiquiatra. Jefe de la Unidad de Gestión Clínica.  
Red de Salud Mental de Bizkaia. Osakidetza.  
Autor principal: Cap. 8, 18, 22. Autor colaborador: Cap. 19

### **Zaragozá Arnaez, Cristina**

Farmacóloga. Profesora investigadora. Departamento de Ciencias Biomédicas.  
Facultad de Farmacia. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid.  
Autora colaboradora: Cap. 1, 2

### **Zardoya Mateo, María José**

Especialista en Farmacia Hospitalaria. Servicio de Farmacia.  
Hospital Universitario de Cruces. OSI Ezkerraldea-Enkarterri-Cruces. Osakidetza.  
Autora principal: Cap. 5, 12, 22. Autor colaborador: Cap. 11, 13

## ÍNDICE

*Prólogo de la primera edición*..... 12

*Prefacio*..... 20

### **Sección I: Aspectos generales, éticos y legales**

**Capítulo 1:** Consideraciones generales sobre el uso de psicofármacos durante el embarazo..... 28

**Capítulo 2:** Fisiología básica del embarazo y la lactancia y principales implicaciones de los tratamientos psicofarmacológicos..... 52

**Capítulo 3:** Aspectos éticos del uso de psicofármacos en embarazo y lactancia..... 72

**Capítulo 4:** Aspectos legales del uso de psicofármacos en embarazo y lactancia..... 80

### **Sección II: Teratogenicidad de los psicofármacos y otros aspectos relacionados con su uso**

**Capítulo 5:** Clasificación del riesgo teratogénico en relación al uso de psicofármacos..... 108

**Capítulo 6:** Ansiolíticos e hipnóticos en el embarazo..... 118

**Capítulo 7:** Antidepresivos en el embarazo..... 132

**Capítulo 8:** Antipsicóticos en el embarazo..... 144

**Capítulo 9:** Eutimizantes en el embarazo..... 152

**Capítulo 10:** Psicofármacos para los trastornos adictivos en el embarazo..... 172

### **Sección III: Consideraciones previas al tratamiento en el embarazo**

**Capítulo 11:** El consentimiento informado de la paciente. El papel de la pareja..... 182

**Capítulo 12:** El embarazo planificado. El embarazo no planificado..... 188

**Capítulo 13:** La interrupción legal de embarazo. La esterilización en determinadas situaciones..... 194

### **Sección IV: Uso de la Terapia electroconvulsiva en el embarazo**

**Capítulo 14:** La TEC y el tratamiento de la embarazada..... 200

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### Sección V: Tratamiento de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo: Aspectos prácticos

<b>Capítulo 15:</b>	El tratamiento de los trastornos de ansiedad en el embarazo.....	206
<b>Capítulo 16:</b>	El tratamiento de los trastornos del estado de ánimo unipolares en el embarazo.....	228
<b>Capítulo 17:</b>	El tratamiento de los trastornos del estado de ánimo bipolares en el embarazo.....	234
<b>Capítulo 18:</b>	El tratamiento de las psicosis en el embarazo.....	245
<b>Capítulo 19:</b>	El tratamiento particular de la psicosis puerperal.....	252
<b>Capítulo 20:</b>	El tratamiento de los trastornos adictivos en el embarazo.....	260
<b>Capítulo 21:</b>	Otros trastornos psiquiátricos y su tratamiento en el embarazo.....	275
<b>Capítulo 22:</b>	Algunos árboles de decisiones respecto al uso de psicofármacos en las principales patologías psiquiátricas durante el embarazo.....	290

### Sección VI: Psicofarmacología durante la lactancia

<b>Capítulo 23:</b>	Consideraciones generales sobre la lactancia y los psicofármacos.....	306
<b>Capítulo 24:</b>	Lactancia y psicofármacos para el tratamiento de los trastornos adictivos.....	315
<b>Capítulo 25:</b>	Lactancia y el resto de psicofármacos.....	326

### Apéndice: Una Unidad de Psiquiatría y Embarazo en un Hospital General

<b>Capítulo 26:</b>	La Unidad de Psiquiatría y Embarazo del Hospital de Cruces.....	346
---------------------	---	-----

<i>Epílogo</i> .....	357
----------------------	-----

## Advertencia a los lectores

La Medicina es un área en continua evolución y a medida que aumentan los conocimientos en la misma será necesario introducir cambios en los tratamientos, especialmente en los farmacológicos. Por tanto, se recomienda a los lectores que actualicen los últimos datos existentes sobre cada fármaco para comprobar las dosis recomendadas, las vías de administración, la duración del tratamiento, las contraindicaciones e interacciones, etc. Es una responsabilidad fundamental del médico determinar el tratamiento más adecuado para cada paciente, en función de su experiencia y el conocimiento de cada caso concreto. Y esto es más ineludible en el caso de pacientes embarazadas. Por ello, ni los editores ni los autores pueden asumir responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a terceras personas, como consecuencia del contenido de esta obra.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### Abreviaturas más frecuentemente usadas en el texto

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
<b>AAP</b>	American Academy of Pediatrics/Academia Americana de Pediatría
<b>AD</b>	Antidepresivo/s
<b>ADEC</b>	Australian Drug Evaluation Committee
<b>ADHC</b>	Antidepresivo/s Heterocíclico/s
<b>AEMPS</b>	Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios
<b>AINE/S</b>	Antiinflamatorio/s No Esteroideo/s
<b>AP/s</b>	Antipsicótico/s, Neuroléptico/s
<b>APA</b>	Asociación Americana de Psiquiatría
<b>ATC/s</b>	Antidepresivo/s Tricíclico/s
<b>BZD/s</b>	Benzodiazepina/s
<b>CBZ</b>	Carbamazepina
<b>CI</b>	Cociente Intelectual
<b>CIE</b>	Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS
<b>CPD</b>	Consumo Problemático de Drogas
<b>DSM</b>	Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la APA
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>HPPRN</b>	Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (PPHN en inglés)
<b>HTA</b>	Hipertensión Arterial
<b>IMAO/s</b>	Inhibidor/es de la Monoaminoxidasa (MAO)
<b>ISRS</b>	Inhibidor/es Selectivos de la Recaptación de Serotonina

<b>ABREVIATURA</b>	<b>SIGNIFICADO</b>
<b>ISRSN</b>	Inhibidor/es Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
<b>iv</b>	Intravenosa/o
<b>LM</b>	Lactancia materna
<b>LTG</b>	Lamotrigina
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>RIMA</b>	Inhibidor/es reversibles de la MAO-A
<b>RN</b>	Recién Nacido
<b>SAF</b>	Síndrome Alcohólico Fetal
<b>Sd/s</b>	Síndrome/s
<b>SDI</b>	Síndrome de Discontinuación
<b>SNC</b>	Sistema Nervioso Central
<b>TAB</b>	Trastorno Afectivo Bipolar
<b>TAG</b>	Trastorno de Ansiedad Generalizada
<b>TCA</b>	Trastorno de la Conducta Alimentaria
<b>TEC</b>	Terapia Electroconvulsiva
<b>TMG</b>	Trastorno Mental Grave
<b>TML</b>	Trastorno Mental Leve
<b>TOC</b>	Trastorno Obsesivo Compulsivo
<b>TPEP</b>	Trastorno por Estrés Postraumático
<b>vo</b>	Vía Oral
<b>VPA</b>	Ácido Valproico/Valproato

### Prólogo a la primera edición

*Nos encontramos ante un texto que aborda un problema clínico, social y humano “ El uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia”, de gran trascendencia desde el punto de vista personal, para la embarazada, el feto y, no lo olvidemos, también para el médico. Además, en las circunstancias comentadas, el uso de medicamentos conlleva componentes de contenido científico, ético, legal y regulatorios que no podemos olvidar. En efecto, cuando tenemos la necesidad de tratar cualquier tipo de patología en la embarazada, siempre nos surge la necesidad de aplicar, con destreza, todos nuestros conocimientos para emplear los medicamentos que poseemos en nuestro amplio arsenal farmacológico bajo la norma hipocrática inexcusable del primun non nocere. Sin embargo, como se encarga de recordarnos de forma insistente la raíz griega de fármaco pharmakon, tenemos que mantener un delicado balance entre su doble significado de remedio y veneno. Por tanto, lo primero es no dañar, pero esto no puede colocarnos ante una situación terapéutica paralizante. A la luz de lo expuesto en el presente tratado, podemos decir que nos encontramos ante un equilibrio conceptual que valora en todo momento la relación beneficio y riesgo, en el difícil y complejo terreno de la gestación y lactancia y, además, en el escenario de la enfermedad mental. Hemos de señalar que este abordaje se realiza de forma magistral. Esta afirmación no es gratuita y, además, la hacemos extensiva, no solo a libros en lengua castellana, sino también a la literatura que hemos podido consultar y trabajar en otros idiomas. Sin duda, el mérito de lo comentado se debe a la capacidad científica y clínica, puesta de manifiesto en otros textos del campo de la Psiquiatría, como por ejemplo su «Psicofarmacología aplicada en Atención Primaria», de los Dres. Juan Medrano Albéniz y Luis Pacheco Yáñez, ambos especialistas en Psiquiatría, y María José Zardoya Mateo, especialista en Farmacia Hospitalaria, adscritos todos ellos al Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bajo su dirección, han conseguido coordinar a un importante grupo de psiquiatras, expertos en Derecho y farmacéuticos, que han unido sus esfuerzos para llevar a cabo esta completa obra a la que los directores han dado, además, un hilo conductor muy uniforme.*

*En relación con la teratogenia inducida por psicofármacos, hemos de tener en cuenta que la medicación en la embarazada, ya sea con psicofármacos u otros medicamentos, es siempre problemática. El abordaje del empleo de psicofármacos en la mujer embarazada o durante la lactancia presenta dificultades añadidas al, ya de por sí complejo, mundo de la Psicofarmacología. La selección de psicofármacos en estos casos es especialmente preocupante cuando se trata de fármacos nuevos, en los que evaluar el riesgo-beneficio para la madre y el feto se realiza con pocos elementos de juicio. En estos casos, la terapéutica se convierte en un desafío y un reto para el profesional, que se ve, por otra parte, muy poco apoyado desde el punto de vista regulatorio, de conocimientos clínicos y de investigación específica.*

*En efecto, desde el punto de vista regulatorio, la ayuda por parte de las autoridades sanitarias es escasa. De hecho, en estos momentos no existen psicofármacos que hayan sido aprobados para su empleo durante el embarazo. La investigación de*

nuevos psicofármacos en la embarazada, por consideraciones de tipo ético, salvo excepciones, como puede ser el caso de los antiepilépticos, está muy limitada o es sencillamente inexistente. En este sentido, hemos de saber que la información sobre teratogenicidad medicamentosa no procede de ensayos clínicos controlados, sino de estudios muy heterogéneos, muchos de ellos con serias dudas metodológicas, lo que hace que la información sea de difícil interpretación. Además, los estudios experimentales preclínicos, obligatorios para el registro de todo medicamento, no son, en la mayoría de los casos, predictivos para el humano. Por otra parte, debemos conocer que los psicofármacos, así como sus metabolitos, por ser lipofílicos, característica necesaria para atravesar la barrera hematoencefálica, llegan con mayor facilidad al feto, a través de la poco selectiva barrera placentaria, por lo que pueden provocar diversos tipos de teratogenia. Estos aspectos, junto con otros relativos al ciclo intraorgánico de los psicofármacos, tanto en la embarazada como en el feto, así como los aspectos relativos a la eliminación por la leche materna, son tratados de forma exhaustiva y magistral en el presente libro.

Asimismo, la seguridad de los psicofármacos, ya comercializados durante el embarazo, no está resuelta, y los datos existentes suelen ser retrospectivos. Por otra parte, desde el punto de vista clínico, la experiencia, a veces desgraciada, indica que no todas las etapas del desarrollo fetal presentan el mismo riesgo de teratogenicidad. En este sentido, tampoco podemos hacer generalizaciones. Además, existen sospechas de que diferentes psicofármacos pueden tener comportamientos diferentes según las características étnicas de la población. Asimismo, los estudios sistematizados sobre el paso de los psicofármacos a través de la leche materna, y sus consecuencias sobre el lactante, tampoco han sido estudiados de forma sistemática, si bien, habida cuenta del importante arsenal farmacológico que poseemos, la posibilidad de hermanar lactancia con un tratamiento adecuado para la patología psiquiátrica de la madre es posible y así lo analizan los autores.

En este sentido, puede ser una buena aproximación considerar los criterios de riesgo que nos aportan distintas agencias reguladoras de medicamentos para el control de fármacos, desde el punto de vista teratogénico. Siguiendo la clasificación de la FDA, aceptada por otras agencias, podemos señalar distintas categorías de fármacos de acuerdo con la calidad de información sobre potencialidad teratogénica, que van desde la categoría A, con estudios que permiten afirmar que el riesgo fetal para un fármaco concreto es muy remoto, hasta una categoría X, en la que se incluyen fármacos con riesgo teratogénico que les hace estar contraindicados en la embarazada. Sin embargo, esta clasificación, que es aceptable en los casos extremos, categorías A y X, es menos práctica para las categorías intermedias (B, C, D) que no aportan información de garantía desde el punto de vista clínico. De hecho, la FDA recientemente ha revisado estas categorías para proporcionar una información más completa sobre los efectos de medicamentos usados durante el embarazo y la lactancia. Los cambios propuestos pretenden dar una mejor información sanitaria, que permita tomar decisiones de prescripción por parte del médico. Asimismo, sirve de asesoramiento para las mujeres embarazadas, en lactancia o en edad fértil. No obstante, mientras la citada guía se actualiza, los autores, en un esfuerzo por tener un lenguaje común

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

*científico, clasifican muchos de los psicofármacos existentes dentro de la misma, si bien en algunos casos ello no ha sido posible al no encontrar indicación que lo permitiera. Por todo ello, el empleo de los psicofármacos en la etapa gestacional se realiza, en la mayor parte de los casos, sin la información necesaria para obtener garantías de seguridad absolutas para el feto. No obstante, vamos avanzando y no podemos adoptar una actitud nihilista. En este sentido, la información recogida en el presente texto que prologamos es de gran utilidad, no solo teórica, sino también práctica.*

*Con todo lo expuesto, podría pensarse que la salud mental de las embarazadas no puede beneficiarse de tratamiento psicofarmacológico alguno. Nada más alejado de la realidad, ya que la enfermedad materna puede resultar más peligrosa para la madre o más teratogena para el propio feto que la medicación empleada para su tratamiento. De hecho, la sintomatología psiquiátrica no tratada puede afectar al feto a través de múltiples mecanismos, algunos conocidos como el estado emocional materno, conductas peligrosas de la misma, intentos autolíticos etc., y otros sospechados y en estudio como la posible modificación de la expresión genética en el feto o a largo plazo, que se manifiesta fenotípicamente, a veces, tras muchos años de su nacimiento. Asimismo, dada la frecuencia de patologías psiquiátricas durante el embarazo, tal y como señalan los autores de este tratado, la necesidad de tratamiento es perentoria. Por todo ello, la mejor aproximación para el empleo de psicofármacos en el embarazo pasa por evaluar la necesidad de su administración en consonancia con la patología. Asimismo, debemos considerar la posibilidad del empleo de pautas terapéuticas no farmacológicas, fundamentalmente psicoterapia y electroconvulsivoterapia, que pudieran sustituir con éxito al tratamiento farmacológico. Asimismo, es necesario valorar el cociente beneficio/riesgo de la medicación en relación con el daño materno y fetal que provocaría la Psicopatología sin tratamiento.*

*A nuestro entender, uno de los aspectos más interesantes de este tratado es la actitud positiva de los autores en el reto de abordar el tratamiento de la embarazada, desde una perspectiva teórica, y sobre todo práctica, refiriéndose a las distintas guías existentes, y lo que es más importante, a sus experiencias personales.*

*A lo largo del tratado, los autores analizan la posibilidad de inducción psicofarmacológica de malformaciones físicas, que son quizá las más llamativas y a las que se les denomina «teratogenia estructural». Igualmente se describen los síndromes perinatales relacionados fundamentalmente con el empleo del fármaco durante el tercer trimestre de la gestación. Estos síndromes, generalmente tienen una duración limitada, pudiendo manifestarse como intoxicación en el momento del nacimiento, o como aparición de síndrome de abstinencia. Se han descrito síndromes perinatales con ADT, ISRS, litio, benzodiazepinas y antipsicóticos, siendo las manifestaciones variables según el fármaco implicado. Asimismo, se hace referencia a la teratogenia conductual, que puede aparecer tras meses o años después del nacimiento, y se presenta como retraso en la maduración, dificultad para la resolución de problemas y de aprendizaje. Estos casos no suelen coincidir con malformaciones físicas.*

*En la parte I, que consta de siete capítulos, los autores examinan el empleo de los*

*grupos terapéuticos concretos de psicofármacos en el embarazo, de una forma muy equilibrada y exhaustiva a la luz de los conocimientos actuales. El potencial teratogéno de las benzodiazepinas es motivo de controversias. La relación con las benzodiazepinas durante la gestación es elevada en los países de nuestro entorno, y aproximadamente el 85% de los psicofármacos consumidos por las embarazadas fueron benzodiazepinas. Además, estas fueron tomadas, en la mayoría de los casos, en el primer trimestre del embarazo, debido a la falta de planificación de los mismos. Pese a ello, la opinión consensuada en la actualidad es que no se ha demostrado una correlación entre el uso de benzodiazepinas globalmente durante el embarazo y defectos al nacimiento, o que, de existir, es puramente marginal. En el texto se recogen referencias explícitas a riesgos concretos de las diferentes benzodiazepinas sobre efectos teratogénicos particulares. La seguridad de estos fármacos, sin embargo, está menos clara cuando el tratamiento se realiza de forma continuada durante toda la gestación. Parece conveniente que, en mujeres sometidas a terapia prolongada con benzodiazepinas, no se suspenda bruscamente la medicación, ya que puede aparecer un síndrome de abstinencia o una exacerbación de la patología ansiosa. Asimismo, la suspensión brusca de las mismas puede llevar a la paciente a un rebrote de su insomnio o cuadro ansioso, y sustituirlas por alcohol, agente con capacidad teratogénica bien conocida. Teniendo en consideración lo expuesto, debemos saber que el empleo perinatal de benzodiazepinas está relacionado con hipotonía, apnea, hipotermia y dificultades en la ingesta por parte del recién nacido. Por otra parte, el potencial adictivo de las benzodiazepinas es significativo en el recién nacido de madres que reciben dosis importantes de las mismas durante la mayor parte del embarazo. Los niños pueden nacer con un alto riesgo de síndrome de abstinencia, caracterizado por irritabilidad, nerviosismo, temblor, diarrea y vómitos. Los autores señalan con claridad que las benzodiazepinas clasificadas en la categoría «X» (estazolam y temazepam, no comercializados en España, pero que pueden traer las pacientes de otros países, así como flurazepam, quazepam y triazolam) tienen una relación beneficio-riesgo inaceptable. Por otra parte, existen pocos datos sobre teratogenia conductual con benzodiazepinas, pero algunos estudios sugieren que pueden inducir un retraso del desarrollo.*

*Otro tema de preocupación viene dado por la prevalencia de la depresión en la edad de máxima fertilidad de la embarazada, junto con la frecuente aparición de depresión durante el embarazo, lo que posibilita que nos encontremos con la necesidad de administrar antidepresivos durante el embarazo. Los posibles problemas de su empleo en estas circunstancias, a veces en embarazos desconocidos durante los primeros meses, hacen que los autores aborden con amplitud este supuesto. Pese a los datos iniciales que implicaban a los antidepresivos tricíclicos en malformaciones congénitas, estudios ulteriores parecen desmentir este riesgo. Diversos estudios, realizados en diferentes países, con un amplio número de casos, no encuentra asociación entre el uso durante el primer trimestre de tricíclicos o de fluoxetina y las citadas malformaciones. Por otra parte, los autores recogen con precisión los avatares de riesgo cardiovascular y paroxetina que hicieron cambiar a este antidepresivo de la categoría «C» a la de riesgo superior «D» de la FDA. Sin embargo, un reciente estudio, a partir de una base de datos de más de 3.000 niños, muestra una*

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

*incidencia dentro de los límites de la normalidad.*

*Menos datos existen con otros ISRS o con los nuevos antidepresivos (venlafaxina, mirtazapina, nefazodona, reboxetina), aunque parece que no exhiben un mayor riesgo de provocar efectos teratógenos. No obstante, estos datos no son suficientes como para garantizar su empleo sin riesgos absolutos de teratogenicidad.*

*Pese a la más que probable seguridad de los antidepresivos para el feto, los autores abordan la posibilidad de riesgo de aborto espontáneo con antidepresivos, que parece ser superior a la población general de embarazadas, aunque similares a las cifras observadas en mujeres depresivas no tratadas, así como la posibilidad de casos de síndrome perinatal en niños cuyas madres habían consumido tricíclicos o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina hasta el final del embarazo. En estos casos, la evidencia parece demostrada, y por tanto a considerar. Por otra parte, se ha realizado un estudio prospectivo, con un seguimiento de hasta siete años, en niños nacidos de madres que habían sido tratadas con fluoxetina o tricíclicos durante el embarazo, para evaluar la posible teratogenia conductual de estos agentes. La exposición uterina a estos antidepresivos no afectó al coeficiente intelectual, al desarrollo del lenguaje, ni al desarrollo conductual. Asimismo, no se detectaron diferencias de temperamento, humor, atención, nivel de actividad o problemas de conducta entre estos niños y los controles.*

*El problema del tratamiento de la embarazada con esquizofrenia, u otras patologías que requieren el empleo de antipsicóticos, es abordado asimismo por los autores. En principio, la administración de antipsicóticos debería evitarse durante el embarazo, ya que todos ellos, con la excepción de la clozapina (clase B), están incluidos en la clase C de teratogenicidad de la FDA, es decir, se han demostrado efectos teratógenos en animales, pero no existen estudios controlados de teratogenia en humanos, por lo que su empleo debe limitarse a aquellos casos en los que el beneficio potencial del tratamiento justifique el riesgo fetal. Los autores señalan que las primeras comunicaciones de efectos teratógenos con los antipsicóticos fueron muy alarmantes, pero, con el tiempo, el riesgo atribuible a los antipsicóticos clásicos durante el embarazo ha ido definiéndose. Así, los antipsicóticos de baja potencia, como las fenotiazinas, utilizados principalmente en mujeres no psicóticas para el tratamiento de la emesis gravídica conllevan un riesgo teratógeno inespecífico, pero significativo. Por el contrario, con los antipsicóticos de alta potencia, entre los cuales el mejor estudiado es el haloperidol, diversos estudios prospectivos no han logrado confirmar un mayor riesgo de teratogenicidad con una relación causa-efecto aceptable. Por ello, parece razonable que, cuando sea necesario el empleo de un antipsicótico en una embarazada, se recurra a los agentes de alta potencia, en especial al haloperidol, por ser de los que más experiencia se dispone. Respecto a los antipsicóticos atípicos, hasta el momento no se han comunicado estudios amplios de malformaciones atribuibles a estas sustancias (clozapina, risperidona, olanzapina, quetiapina) en recién nacidos de algunas embarazadas que recibían estos agentes. No obstante, los datos existentes, procedentes en la mayoría de casos por registros realizados por el fabricante, pese a ser numerosos, por ejemplo más de 700 casos de embarazos y toma de risperidona sin*

*aumento aparente del riesgo teratógeno, no son suficientes para garantizar la seguridad absoluta de los agentes atípicos durante la gestación. Para muchos autores, la clásica recomendación de que en pacientes tratadas con antipsicóticos atípicos que quedan embarazadas se cambie el tratamiento a antipsicóticos clásicos de alta potencia, en especial haloperidol, sigue siendo la norma, que quizás se debería revisar. Es de destacar que en humanos, tras la exposición gestacional a antipsicóticos, no se han encontrado alteraciones conductuales, fenómeno muy frecuente en el animal de experimentación, ni en el coeficiente intelectual, poniéndose de manifiesto, una vez más, la falta de capacidad predictiva de los estudios de teratogenia en animales.*

*El trastorno bipolar es una patología recidivante en la que la suspensión de la medicación es un factor de riesgo para la aparición de recaídas. De hecho, la suspensión del litio en mujeres embarazadas conlleva la aparición de recaídas en el 50% y en el 70% de las mujeres, a los 3 y 6 meses, respectivamente. Por tanto, hay que evaluar el riesgo de la enfermedad con el de la medicación sobre el daño fetal. El litio, administrado en el primer trimestre del embarazo, ha sido relacionado con diversos tipos de malformaciones cardiovasculares, en especial con el síndrome de Ebstein. En estudios iniciales se evaluó un incremento del riesgo de afectación cardiovascular del orden de 400 veces superior al de los controles, probablemente por un mal control de dosis y niveles, pero en la actualidad, según diversos estudios epidemiológicos, este riesgo es bastante menor. Como señalan los autores, el impacto es escaso y la suspensión brusca del litio aumenta el riesgo de recaída de la madre y los consecuentes peligros que ello puede tener para el feto. En caso de pacientes con bajo riesgo de recaídas, se puede comenzar a reducir la medicación ante la intención o sospecha de embarazo. Por otra parte, un eutimizante de amplio uso, el valproato, es del orden de 100 veces más teratógeno que el litio. La incidencia de anomalías congénitas con valproato se corresponde con un incremento del riesgo de alrededor de 5. El tratamiento durante el primer trimestre con valproato conlleva un riesgo de entre el 1 y 2% de espina bífida. El efecto teratógeno más frecuente (alcanza hasta el 53% de niños expuestos), es el denominado «síndrome fetal del valproato», caracterizado por anomalías cardiovasculares, craneofaciales, urogenitales, respiratorias, alteraciones en los dedos y retraso del desarrollo. Dado el conocido potencial teratógeno del ácido valproico, se hace muy necesario aconsejar a las pacientes en edad fértil sobre la necesidad de planificar sus embarazos, y así evitar la exposición al mismo en los periodos de mayor riesgo. Asimismo, la carbamazepina se ha asociado también con un riesgo de espina bífida del 0,5 al 1%. El riesgo es mayor cuando se asocia a otros anticonvulsivantes. Además de anomalías congénitas menores observadas con carbamazepina, este agente puede provocar problemas de desarrollo, retraso del crecimiento, déficit intelectual, así como trastornos hemorrágicos en el feto y recién nacido. Su uso está desaconsejado en la fase de organogénesis del primer trimestre, y como señalan los autores, de ser necesario usarla, debe hacerse en monoterapia. Respecto a los nuevos antiepilépticos, empleados en el tratamiento del trastorno bipolar, no existen estudios en humanos con topiramato y gabapentina. Existe un registro de lamotrigina en mujeres embarazadas realizado por el fabricante. De momento, los datos disponibles no aseguran el empleo de estos agentes sin riesgo para el feto. De hecho, los autores*

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

*recogen los riesgos de lamotrigina sobre la posibilidad de relacionarse con una mayor frecuencia de labio leporino y de efectos de mayor trascendencia recogidos en el registro de casos norteamericano.*

*En la parte II de libro, los autores estudian dos temas complejos, aunque abordados con un gran sentido práctico y amplitud en este texto, como son los de la administración de fármacos para el tratamiento de las dependencias y otras patologías durante la lactancia. El uso de medicamentos para el tratamiento de las personas drogodependientes que quedan embarazadas, que además continúan consumiendo sustancias, es tratado en uno de estos capítulos. Se desconoce el riesgo de toxicidad fetal de agentes como acamprosato o buprenorfina. Se desaconsejan los agentes aversivos, como la carbimida y el disulfiram, que pueden provocar partos prematuros. Por el contrario, los beneficios obtenidos con la terapia de sustitución con metadona superan con creces los riesgos, y no solo no está contraindicada, sino que su empleo es recomendable en adictas a la heroína. El problema de las dependencias en la embarazada requiere una cuidadosa valoración de riesgos vs. beneficios. Las ventajas de la lactancia materna pueden verse afectadas por el consumo de algunas sustancias farmacológicas, pero no de todas. De hecho, los beneficios que supone mantener tratamiento, como por ejemplo metadona, y lactancia son abordados también en estos capítulos.*

*En una tercera parte de este libro se abordan aspectos de tipo regulatorio, como son el relativo a las clasificaciones oficiales de teratogenicidad, entre las que destaca la de la FDA y la de la administración sanitaria australiana ADEC, de las que los autores señalan sus limitaciones y sus ventajas. Además, se recogen direcciones de Internet a través de las cuales se puede acceder a registros de exposición de embarazadas a medicamentos y otras informaciones de interés sobre el particular.*

*No menos importante resulta la parte IV del tratado, en la que se abordan aspectos éticos y legales, con aportaciones de sumo interés para movernos en un ámbito como es el legal, que aparentemente está muy alejado del mundo sanitario, pero que desgraciadamente algunas veces nos afecta. Por otra parte, la capacidad de estos pacientes justifica aún más la pertinencia de estos capítulos.*

*En la parte V se recogen una serie de aspectos prácticos del tratamiento de los principales síndromes, como la ansiedad, los trastornos de los estados de ánimo, la psicosis, las drogodependencias, entre otros, que pueden presentarse en el embarazo. Durante todo el libro, los autores realizan una descripción acertada de las actuaciones a tener en estos cuadros y, además, en este apartado dejan la impronta de su amplia experiencia práctica en el tratamiento de embarazadas con problemas de tipo mental, para las que avanzan, además, sus recomendaciones.*

*Los autores finalizan con un apéndice sobre equivalencias de nombres químicos y comerciales de los psicofármacos, en ambos sentidos. Dada la selva farmacológica en la que se ha convertido la prescripción, en palabras de Lasagna, padre de la Farmacología clínica moderna, es, a todas luces, necesaria.*

*En conclusión, hemos de señalar que los nuevos medicamentos introducidos en clínica suelen seguir la regla recogida en ficha técnica, a modo de salvaguarda para el fabricante, de «no usar en embarazo, salvo en aquellos casos que los beneficios*

*superen los riesgos». Interesante aseveración, sobre todo cuando en muchas ocasiones los beneficios no se han confirmado, ni los riesgos se han especificado. Por todo ello, como se recoge de forma magistral, a la vez que práctica, en este libro sería importante tener en consideración una serie de normas para la prescripción de fármacos a la embarazada. Debemos aumentar el rigor de la prescripción, recetando solo el medicamento necesario, a la menor dosis eficaz y durante el menor tiempo posible, no realizando ninguna prescripción de complacencia y desaconsejando la automedicación. Debido a la escasa información sobre teratogenia, debemos evitar medicamentos de reciente introducción en el mercado, sobre todo cuando existen otras alternativas terapéuticas farmacológicas y no farmacológicas con los riesgos mejor estipulados. Asimismo, debemos evitar, en lo posible, el empleo de diversos medicamentos o preparados asociados, ya que en estos casos, la información es todavía más deficiente. Al conocer que se ha producido la gestación, muchas veces no deseada y no planificada, es importante restringir, revisar y ajustar la medicación de la paciente al máximo en el primer trimestre. No obstante, en muchas patologías psiquiátricas, un tratamiento útil no debe retirarse en el embarazo, salvo que exista una constatación importante de teratogenicidad. Finalmente, hay que contemplar la prevención, recordando que la mujer en edad fértil puede ser una gestante potencial, y que en pacientes con enfermedades crónicas es preferible realizar ajustes del tratamiento previo a la gestación. Ante la gravedad y las consecuencias de algunas patologías psiquiátricas, deben evitarse actitudes nihilistas, a veces con mayor peligro que la propia medicación.*

*Quisiera finalizar este prólogo señalando que se trata de un texto completo que, en mi modesta opinión, contiene toda la información relevante para unos problemas de gran trascendencia con los que el psiquiatra clínico se enfrenta en sus tareas cotidianas. Creo que hay que felicitar a los directores y coordinadores, así como a los autores participantes en la elaboración de este libro, por la oportunidad y necesidad del mismo, por su claridad, por su alto nivel científico y práctico y por demostrarnos, una vez más, que la labor del psiquiatra en su práctica diaria, en muchas ocasiones con una sobrecarga asistencial importante, no solo no está reñida con la divulgación científica de conocimientos, sino que con su experiencia clínica práctica complementa y enriquece a la ciencia. Estamos seguros de que la divulgación de los conocimientos del presente libro redundará en una mejor atención sanitaria a nuestras pacientes y al fruto de su embarazo.*

### **Cecilio Álamo**

Doctor en Medicina y Cirugía. Catedrático de Farmacología  
Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares. Madrid

### Prefacio

Gracias a la inestimable ayuda de Osakidetza podemos presentar la segunda edición del libro *“Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia”*, siete años después de publicarlo por primera vez (VV.AA. Medrano y cols. Editores. 2009). Hace dos años los editores comenzamos a organizar el grupo de los autores actuales y posteriormente a trabajar en la preparación de una segunda edición, teniendo muy claro que el objetivo no era limitarnos a una exhaustiva actualización del texto, sino que además debíamos enriquecerla con la inclusión de nuevos capítulos que no figuraban en la anterior.

En este sentido, hemos reorganizado las secciones dedicando, por ejemplo, la sección III a las *“Consideraciones previas al tratamiento en el embarazo”*, que engloba tres capítulos nuevos para analizar las cuestiones fundamentales relacionadas con este tema y que se encontraban dispersas en la edición previa. Al margen, se han añadido varios capítulos respecto al texto anterior: El capítulo 1, titulado *“Consideraciones generales sobre el uso de psicofármacos durante el embarazo”*, en el que fundamentalmente pretendemos mostrar los problemas y repercusiones inherentes tanto a la escasez, como a la metodología de los estudios clínicos controlados sobre el uso de estos fármacos en las embarazadas, vagamente apuntados en la “Introducción” anterior; el capítulo 14, titulado *“La TEC y el tratamiento de la embarazada”*, que desarrolla el funcionamiento de esta técnica en situaciones concretas de la patología psiquiátrica de la embarazada; el capítulo 19 dedicado específicamente al tratamiento de la “Psicosis puerperal”, ya que entendemos que es una de las patologías más graves que se pueden producir tras el parto y que, además, tiene una serie de particularidades específicas; el capítulo 22, denominado *“Algunos árboles de decisiones respecto al uso de psicofármacos en las principales patologías psiquiátricas durante el embarazo”*, en el que se explicitan de manera gráfica la toma de decisiones dicotómicas en las principales patologías psiquiátricas y finalmente, el capítulo 26, que expone el trabajo realizado en la *“La Unidad de Psiquiatría y Embarazo del Hospital de Cruces”* por la Dra. Ana Robador y su equipo, a lo largo de los más de 15 años que dicha Unidad se ha mantenido activa dentro del Servicio de Psiquiatría de dicho hospital (\*).

El dedicar un capítulo al uso de la terapia electroconvulsiva en el embarazo, a pesar de que el título del libro se refiera al uso de psicofármacos es debido a que, aunque no se trata de una prescripción farmacológica propiamente dicha, creemos que es una excelente opción de tratamiento en situaciones concretas, a veces mejor que uso de los propios psicofármacos y que resulta ineludible hoy en día como opción terapéutica dentro de la Psiquiatría. Respecto al “Apéndice” del capítulo 26, des-

---

(\*) Cuando el texto estaba en proceso de edición, hemos conocido el fallecimiento de nuestra compañera Ana Robador. Sirvan estas líneas como reconocimiento y agradecimiento a su pionera labor en la atención a pacientes afectas de una patología psiquiátrica durante el embarazo, no solo desde la unidad del H. de Cruces, sino también desde mediados de la década de los años 80, cuando asistía a pacientes embarazadas y con consumo de heroína.

cribe la experiencia de una unidad de Psiquiatría y Embarazo dentro de un hospital general. Esta ha sido una unidad pionera y de referencia en la Comunidad Autónoma Vasca, que ha atendido a más de 800 pacientes durante el período que ha estado en funcionamiento y muestra una situación en el “mundo real”. Problemas insoslayables han determinado que la misma no continúe actualmente activa, pero esperamos que pronto pueda resurgir en su innegable función asistencial.

Los restantes capítulos han sido exhaustivamente revisados, con la intención no solo de actualizar la bibliografía, sino de darles una visión lo más pragmática posible. Queremos que el texto tenga un valor eminentemente práctico para la aplicación de los clínicos en su práctica habitual cuando atiendan pacientes embarazadas. En aras de facilitar la práctica clínica, nos hubiese gustado también seguir manteniendo los capítulos sobre las equivalencias entre los nombres comerciales y los nombres “químicos” de los fármacos, pero las limitaciones materiales de la edición no lo han permitido.

Por otro lado, hemos mantenido el esquema anterior respecto a separar los Trastornos adictivos relacionados con sustancias del resto de las patologías psiquiátricas, tanto en lo referente al embarazo como a la lactancia. Esto no es debido - ni es este el lugar de discutir la cuestión - a que nos decantemos necesariamente porque dichas patologías deban ser tratadas por especialistas que se dediquen “monográficamente” a las mismas y no por psiquiatras “generalistas”. Simplemente, esta diferenciación asistencial lleva muchos años practicándose en la mayor parte de nuestro entorno sanitario y debido a ello, las personas que han escrito estos temas han sido escogidas, precisamente, porque se dedican en su práctica clínica fundamentalmente al tratamiento de los trastornos adictivos relacionados con el uso de sustancias. Asimismo, los autores que han escrito los capítulos relacionados con los aspectos “éticos” y “legales” del uso de psicofármacos son dos profesionales con amplio reconocimiento en sus respectivos campos, por lo que tanto estas cuestiones como las de las mencionadas patologías adictivas, han sido realizadas por autores con muy amplia experiencia en las mismas. Lo mismo puede decirse de los capítulos 1 y 2, especialmente del segundo de ellos, dedicado a la fisiología básica y las principales implicaciones de los tratamientos psicofarmacológicos durante el embarazo, desarrollado por un prestigioso grupo que dirige el profesor Cecilio Alamo, desde su cátedra de Farmacología en la Universidad de Alcalá.

Como ya señalábamos en la primera publicación, el uso de psicofármacos en el embarazo es un tema muy poco difundido en la lengua castellana, al menos a tenor de las publicaciones existentes. Al margen de diversos artículos de revistas y ciertos capítulos de libros - y salvo error por nuestra parte -, solo conocemos otros dos textos, ambos pertenecientes a la literatura argentina (Kuper, 2007; Appiani, 2012), que abordan de manera monográfica esta problemática y creemos que tal aparente falta de interés se debe mucho a más al temor a acercarse al complejo tema resultante, que a una cierta desidia por parte de los investigadores.

La atención a pacientes psiquiátricas durante el embarazo y la lactancia supone, por muchos motivos, una situación un tanto incómoda para el profesional. No solamente hay que atender de manera global a dos sujetos (madre y feto), sino también manejar dos situaciones distintas aunque complementarias: uso de psicofármacos

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

en el embarazo y patología psiquiátrica de la embarazada. Todo ello sin menoscabo, en muchas ocasiones, del futuro padre, quien también tendría que ser escuchado e informado con relación a los potenciales efectos adversos de la medicación psicotrópica, así como de las ventajas e inconvenientes de no usar dicha medicación y dejar o no evolucionar la enfermedad de la madre sin tratamiento psicofarmacológico, con las repercusiones que esto puede tener tanto para la madre, como para el feto y por tanto para toda la familia (Massana, 2000). En síntesis, de manera análoga a como lo expresan algunos autores (Snellen y cols., 2014), los fundamentales riesgos a considerar son los siguientes:

- Riesgos de la gestante a lo largo del embarazo
- Riesgos de teratogenicidad fetal
- Riesgos para la madre y el RN en el periodo perinatal
- Riesgos en el desarrollo físico y psíquico del futuro hijo

Pero en todos estos riesgos, y tanto para la madre como para el feto y el futuro hijo, hay que dicotomizar dos situaciones: los riesgos cuando se medica a la madre y los riesgos cuando esto no se hace. Creemos que la dificultad de abordar estos problemas esta modulada por un temor generalizado a la prescripción de fármacos durante el embarazo y de manera más particular al uso concreto de psicofármacos. Quizás esto, a su vez, puede tener como un elemento subyacente ideas erróneas del concepto de enfermedad mental respecto a otras enfermedades, como si se tratase de entidades más banales y por tanto menos subsidiarias de tratamientos farmacológicos, al menos en las llamadas patologías “menores” psiquiátricas.

Es obvio que lo mejor que puede hacer cualquier embarazada es no tomar ningún tipo de medicación, evidentemente siempre que no precise la misma. Sin embargo, la cuestión nuclear es que, a veces, la necesita. Sea para una enfermedad no psiquiátrica, o sea para una enfermedad psiquiátrica. Y en todo caso, lo que habrá que priorizar siempre será el riesgo/beneficio de dejar una enfermedad a su libre evolución, sin tratamiento médico, frente a tratar la misma. Y este riesgo es, en ocasiones (por ejemplo, el desarrollo de una ideación suicida o la posibilidad de una fase maníforme), muchísimo más alto y a veces más peligroso que el que puede derivarse del uso de fármacos, al margen de los problemas inherentes al feto que pueden comportar ciertas enfermedad psiquiátrica no tratadas, como se explicará en el texto. Suponemos que la mayor parte de los médicos pensarían detenidamente los riesgos y beneficios de retirar a una mujer epiléptica embarazada una combinación de VPA y CBZ, si la paciente estuviese compensada de su enfermedad. Pero nuestra experiencia nos dice que – en general – se toma mucho más alegremente la decisión de aconsejar suspender la medicación de una paciente bipolar compensada con tratamiento de litio, a pesar de que la combinación de VPA más CBZ es potencialmente más tóxica para el feto que el tratamiento con litio, y la reaparición de crisis epilépticas quizás pueda suponer un problema mucho menor para este y la madre, que la presencia de una fase maníaca. En todo caso, queremos dejar claro que - en términos generales - consideramos que hay que priorizar la situación de la madre sobre la del feto. Y este texto se escribe con la intención de intentar facilitar cuáles son los psicofármacos que

pueden usarse, en caso de que los mismos se precisen usar. Es decir, para recurrir al tópico de que es mejor no medicar en el embarazo, no se precisan textos. Esto es algo ya sabido y deseado, pero no siempre posible.

Por ello, el mensaje principal que queremos transmitir es que el uso de psicofármacos en el embarazo, aunque tiene unas connotaciones concretas, no debe ser evitado de manera sistemática, sino adaptado a cada paciente. Quizá resultaría tan simplista aducir no usar psicofármacos en las embarazadas porque se han descrito complicaciones en el feto, como evitar el uso de neurolépticos en los episodios psicóticos de pacientes no embarazadas por el hecho de que se han descrito complicaciones muy severas con estos fármacos. En muchas ocasiones no solo hay que prescribir psicofármacos sino que, además, puede ser preferible hacerlo antes que usar solo psicoterapia o dejar la enfermedad a su libre evolución (Chisolm y Payne, 2016). Como decíamos en la edición anterior, a propósito del temor a los efectos de la medicación sobre el feto, los profesionales deberían tener presente, por ejemplo, que se viene aconsejando desde hace años la realización de una amniocentesis a las embarazadas (a partir de cierta edad), precisamente para valorar la posibilidad de una malformación en el feto. Pues bien, un estudio (CEMAT, 1998) determinó que después de realizar amniocentesis tempranas el riesgo de aborto espontáneo era del 2,6%, en comparación con el 0,8% correspondiente a la amniocentesis practicada después del segundo trimestre. Y recordamos que el riesgo de malformaciones en su conjunto con fármacos de cualquier tipo está en torno al 3%-5% (CDCP, 2008; García y cols., 2012).

En términos generales, el fármaco de elección - respecto a la psicopatología - suele ser el que mejor le haya ido previamente a la paciente, en caso de que haya padecido la misma psicopatología en el pasado. Probar otros fármacos siempre supone siempre un ensayo/error respecto a la respuesta clínica, al margen de que el riesgo de que el nuevo no funcione implica tener que usar varios productos: el nuevo que hemos probado y el luego el que le fue bien anteriormente, lo que significa una mayor sobreexposición fetal. Por tanto, salvo que el producto que le haya resultado eficaz previamente a la paciente tenga una clara contraindicación de uso en el embarazo, debe priorizarse esta elección, aunque se piense que puede haber algún otro menos problemático. Asimismo, como regla general, deben evitarse los fármacos de aparición más reciente, lógicamente por disponer, en general, de menor número de prescripciones y menos tiempo de estudio de los mismos. Y obviamente, salvo casos extremos, nunca debe ser uno quién primero ensaye un fármaco del que nadie tiene referencias sobre sus riesgos en el embarazo.

En síntesis - y como en el resto de las actuaciones médicas - solo hay que medicar cuando es necesario hacerlo, pero si las ventajas de medicar superan los riesgos de no hacerlo, creemos que inhibirse es una mala praxis. Y puede resultar mucho peor aún aconsejar a la embarazada abandonar la medicación, sin explicarle previamente los riesgos que tiene el hacerlo tanto para ella como para el feto. Por supuesto que antes de prescribir un fármaco hay que explicar también los riesgos del mismo, pero damos por hecho que esto es - o debería ser - una práctica habitual de cualquier clínico y ante cualquier paciente, se encuentre o no embarazada. Además, si la comunidad científica se muestra - lógicamente - reticente a admitir en las embarazadas

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

recomendaciones de tratamiento farmacológico que no estén extraídas de estudios con alto nivel de evidencia, lo mismo debería exigirse para las recomendaciones sobre tratamientos no farmacológicos. El simple hecho de no ser farmacológicas no convierte - necesariamente - a estas técnicas en menos perjudiciales que las farmacológicas. Tendrán que demostrar que las mismas funcionan no solo en la población general, sino también en las gestantes. Y tendrán que hacerlo a través de métodos científicos universalmente aceptados y no solo señalando que los fármacos pueden ser dañinos y la psicoterapia no, pues también se podría argumentar que tratar con psicoterapia puede redundar en dejar a la enfermedad mental a su libre evolución.

En definitiva, si el clínico teme que el uso de psicofármacos en el embarazo de lugar a problemas graves y a una alta probabilidad de denuncia por parte de su paciente, caerá en una actitud sistemáticamente nihilista, de autoprotección, que no está justificada, al tiempo que privará de voz a la embarazada y al padre en una toma de decisiones de evidente trascendencia. Nuestra aportación pretende intentar ayudar a manejar mejor algunas de las dificultades existentes, ya que entendemos que el temor al uso de psicofármacos en el embarazo ha sido clásicamente sobrevalorado y su uso racional durante el mismo no comporta mayores riesgos que muchísimas de las actuaciones médicas que se toman clínicamente a diario.

Y no podemos olvidar un tema de crucial importancia en estos asuntos, como es el análisis de la relación causa/efecto de un fármaco, respecto a los supuestos efectos secundarios que se atribuyen al mismo. Y en este análisis hay que procurar ser extremadamente prudentes, ya que no son pocos los ejemplos en Medicina en los que durante mucho tiempo se atribuyó un secundarismo a un fármaco o sustancia - o por el contrario, se negó la relación del fármaco con el mismo - y años después ha habido que rectificar. Como acertadamente se ha señalado *“...el hecho de cruzar una barrera invisible, que separa lo que uno cree y lo convierte en lo que uno sabe, puede tener implicaciones que, en su momento, se nos escapan...”*. Y ya que existen muy pocas situaciones en las que se pueda demostrar, de un modo científicamente válido y de manera inequívoca, la relación causa-efecto entre un medicamento y un efecto secundario, lo más lógico es interpretar con prudencia los resultados, situándose en una posición intermedia entre los extremos de negar cualquier relación causa-efecto o apoyar sin discusión la misma (Centro de Farmacovigilancia del País Vasco, 1999).

Esto es especialmente importante si se tiene en cuenta que esas supuestas implicaciones podrían tener, además, repercusiones legales importantes para los prescriptores. Insistimos en que no se trata de que los psiquiatras se asusten a la hora de prescribir psicofármacos, porque entonces podríamos caer en la tentación de no medicar a las pacientes o en la prescripción defensiva de usar dosis más bajas o durante menos tiempo del debido o, incluso, en el riesgo de prescribir fármacos supuestamente más inocuos aunque no fueran los más oportunos para el proceso que haya que tratar.

En relación a lo que estamos diciendo, Skrabanek y Mc Cormick señalan en su ya clásico trabajo (Skrabanek y Mc Cormick, 1992) que nuestra necesidad de comprender, explicar y tratar las enfermedades, nos hace caer en la tentación de atribuir una relación de causalidad a lo que puede no ser sino una mera asociación casual. Y esto motiva algunos de los más importantes errores cometidos en Medicina. Para estos

autores, cuando existe una relación entre dos cosas o sucesos, A y B, esta relación puede expresarse de cuatro formas distintas:

1. A es causa de B (Causa).
2. B es causa de A (Consecuencia).
3. A y B comparten una causa común (Colateral).
4. A y B están asociados por azar (Coincidencia).

Por ello, en todo el proceso del embarazo en una paciente psiquiátrica hay que tener en cuenta no solo la medicación que se le prescribe, sino también muchas otras circunstancias y factores de riesgo que pueden estar presentes en el desarrollo de una enfermedad presuntamente desencadenada por los psicofármacos, como puedan ser otros fármacos que tenga prescritos la paciente o, por ejemplo, el uso de fármacos de libre prescripción (ibuprofeno, paracetamol, etc.), además del consumo de sustancias tóxicas (tabaco, alcohol, etc.) y/o diversas infecciones durante el embarazo, teniendo siempre muy en cuenta que, habitualmente, para cuando la paciente es conocedora de su embarazo suelen haber pasado ya varias semanas del mismo. En relación con estos últimos aspectos y por ceñirnos solo a nuestro país y a la población general, cabe recordar que el número de embarazos a término no planificados es de, al menos, el 33% (Franco y cols., 2008), o que se ha encontrado un consumo de alcohol en el 40,7%, 23,1% y 17%, de las mujeres durante el primer, segundo y tercer trimestre de gestación, respectivamente (Blasco-Alonso y cols., 2015). O que otro estudio detectó que hasta el 92,4% de las gestantes tomó algún medicamento a lo largo del embarazo, que cerca de la mitad había tomado tres o más medicamentos y que durante el primer trimestre más del 50% de ellas había tomado al menos un fármaco (Orueta y Gil, 2011). O, finalmente, que se ha llegado a encontrar una prevalencia del 30,31% de mujeres que fumaron durante el embarazo (Martínez-Frías y cols., 2005).

Y como curiosidad, cabe señalar que un campo todavía sin explorar, pero con un cierto potencial en el análisis de las malformaciones fetales, es el estudio de las teóricas alteraciones que pudieran ser producidas por la transmisión genética de la pareja masculina de la gestante. En este sentido resultaran de interés en un futuro los análisis de las personas que hayan recibido ciertas medicaciones en la época de la gestación, como puedan ser los agentes citostáticos que puedan dañar el esperma, o bien cuando este pueda resultar alterado por la exposición previa del sujeto a agentes tóxicos como los pesticidas o las sustancias radioactivas. Este tema, insistimos, está aún en ciernes y evidentemente serán pocos los casos relevantes, pero ya han empezado a realizarse algunas comunicaciones sobre esta cuestión (Peters y cols., 2015).

Por todo lo mencionado, nuestra opinión es que esta segunda edición tiene una serie de valores añadidos sobre la primera, pero nunca un trabajo de estas características puede darse por concluido y seguro que los próximos años aportaran mucha más luz en este terreno. En función del interés que el texto despierte en los lectores, quedará abierta o no la probabilidad de que continuemos desarrollando nuestro trabajo en el futuro.

### Bibliografía

---

- Appiani F. *Psicofármacos, Embarazo y Lactancia. Uso y seguridad*. Buenos Aires. JAI Editorial. 2012.
- Blasco-Alonso M, González-Mesa E, Gálvez Montes M y cols. *Exposición a tabaco, alcohol y drogas de abuso en gestantes. Estudio de prevalencia de gestantes de Málaga (España)*. *Adicciones*, 2015;27, 2: 99-108.
- CEMAT: The Canadian Early and Mid-trimester Amniocentesis Trial Group. *Randomised trial to assess safety and fetal outcome of early and midtrimester amniocentesis*. *Lancet* 1998;351:242-7.
- CDCP: Centers for Disease Control and Prevention. *National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities*. January 11, 2008 / 57(01);1-5. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5701a2.htm>
- Centro de Farmacovigilancia del País Vasco. *Editorial: La relación de causalidad en farmacovigilancia. Aspectos prácticos a tener en cuenta*. Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco. Hospital de Galdakao. Vizcaya. Boletín nº 17. Septiembre. 1999.
- Chisolm MS, Payne JL. *Management of psychotropic drugs during pregnancy*. *BMJ*. 2016; 532:h5918.
- Franco C, Goikolea JM, García-Esteve LL y cols. *Tratamiento de los trastornos mentales en la embarazada*. *Jano*. Nº extra. 2008; 1714: 55-69.
- García L, Imaz ML (coordinadoras) y cols. *Recomendaciones terapéuticas durante el embarazo, el parto y la lactancia*. En: *Recomendaciones Terapéuticas en los Trastornos Mentales*. Comité de Consenso de Catalunya en Terapéutica de los Trastornos Mentales. (Soler-Insa PA y Gascón J, coordinadores). 4ª ed. Barcelona: CYESAN, 619-647. 2012.
- Kuper EI. *Psicofármacos en embarazo, parto y lactancia: Un desafío en la práctica cotidiana*. Argentina. Standard Copyright License. [www.lulu.com](http://www.lulu.com). 2007.
- Martínez-Frías, ML, Rodríguez-Pinilla E, Bermejo E y cols. (2005). *Consumo de tabaco durante el embarazo en España: análisis por años, comunidades autónomas y características maternas*. *Med Clín (Barc)*. 2005;124, 3: 86-92.
- Massana J. *Psicofármacos y embarazo*. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 2000;27:331-8.
- Orueta Sánchez R, López Gil, MJ. *Manejo de fármacos durante el embarazo*. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011; 35: 107-113
- Peters P, Miller RK, Schafer C. *General commentary on drug therapy and drug risks in pregnancy*. En: *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options an risk assessment*. (C Schaefer, P Peters y RK Miller, editores). 3ª ed. Oxford. Elsevier. 2015: 1-23.
- Snellen M, Thompson G, Murdoch N. *The process of obtaining informed consent when prescribing psychopharmacology in pregnancy*. En: *Psychopharmacology and pregnancy. Treatment efficacy, risks and guidelines*. (M Galbally, M Snellen y A Lewis, editores). Berlin-Heidelberg. Springer-Verlag. 2014: 5-17.
- Skrabanek P, Mc Cormick J. *Sofismas y desatinos en Medicina*. Barcelona. Doyma SA. 1992.
- VV.AA. *Uso de psicofármacos durante el embarazo y la lactancia*. (Medrano J, Zardoya MªJ y Pacheco L, editores). Badalona. Euromedice. 2009.

# Sección I

## ASPECTOS GENERALES, ÉTICOS Y LEGALES

### CAPÍTULO 1

#### Consideraciones generales sobre el uso de psicofármacos durante el embarazo

##### 1.1. INTRODUCCIÓN

El deseo de reproducirse es un impulso poderoso en todas las especies y un derecho humano básico para toda mujer, independientemente de su estado de salud mental. La desinstitucionalización, una mejor farmacoterapia y generalmente mayores expectativas de una calidad de vida normal, aumentan la incidencia del embarazo en mujeres con patología psiquiátrica<sup>1</sup>.

La complejidad del trastorno mental en la embarazada viene dada por una serie de circunstancias, no siempre de fácil control. Por un lado la especial situación del embarazo que obliga a la convivencia de dos vidas la madre y el embrión/feto; por otra parte, la presencia de la enfermedad mental y otras posible patologías comórbidas con sus consecuencias sobre la madre y su descendencia; además, es fundamental tener en cuenta que fármaco procede del término griego “pharmakon” que significa tanto remedio como veneno. Esta doble vertiente se debe tener siempre en cuenta cuando intentamos tratar la patología materna. El tratamiento farmacológico, así como el no farmacológico, pueden actuar en la madre como remedio y se obtienen beneficios terapéuticos, o como veneno lo que se traduce por efectos adversos maternos y por efectos teratogénicos en la descendencia. Además, para la toma de decisiones debemos controlar aspectos científicos relacionados con los cambios fisiológicos producido durante el embarazo en la madre que van a condicionar importantes modificaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, aspectos éticos relacionados con la decisión de tratar, con qué tratar o no tratar, así como aspectos legales de acuerdo con las normativas dictadas por las autoridades regulatorias del medicamento<sup>2</sup>.

El embarazo es “per se” una situación de riesgo y en torno a un 3% de los niños presentan algún defecto al nacimiento<sup>3</sup>. El padecimiento de una enfermedad mental complica el pronóstico. Las enfermedades mentales en la embarazada y en el periodo perinatal tienen un importante potencial a largo plazo de consecuencias psiquiátricas y médicas para la madre, para el niño y para el resto de la familia. Por ejemplo la depresión postparto es una de las mayores causas de mortalidad y morbilidad, existiendo un mayor riesgo de suicidio, infanticidio, una disminución de la sensibilidad y apego de la madre hacia el niño, viéndose también afectada la unidad familiar y especialmente el padre.

El manejo de los trastornos mentales durante el embarazo y el puerperio enfrenta al psiquiatra, y también al pediatra, a una situación clínica sumamente compleja, en la que el riesgo cero es una utopía. Un enfoque más realista sería considerar por un lado una conducta conservadora, con los riesgos que suponen los trastornos mentales no tratados para la madre y también para el feto, y por otro tener en cuenta que el tratamiento medicamentoso puede afectar a la descendencia. La relación beneficio riesgo

inherente a toda práctica medicamentosa debe tenerse en cuenta especialmente este especial caso donde coexisten dos vidas simultáneamente<sup>4;5</sup>.

## 1.2. “TRATAR O NO TRATAR. ÉSA ES LA CUESTIÓN”

La respuesta es especialmente difícil ya que no siempre conocemos las consecuencias de una enfermedad mental grave no tratada y para muchos medicamentos carecemos de elementos fiables de juicio sobre su influencia en la madre y en el feto.

### “No tratar”

Durante algún tiempo se pensó que el embarazo protegía a la mujer de las enfermedades psiquiátricas, particularmente de la depresión<sup>6</sup> y por lo tanto no era necesario tratar. Sin embargo, en las mujeres con trastornos mentales preexistentes, incluyendo las que presentan trastornos por abuso de sustancias, tanto el embarazo como el postparto son periodos de vulnerabilidad en los que se pueden producir recaídas o empeorar la enfermedad psiquiátrica, incluso cuando se está tomando la medicación adecuada. Además, cuando se suspende la medicación aumenta el riesgo de recaída durante el embarazo. Así, algunos trabajos indican que la tasa de recaídas fue del 68% en la depresión, cuando se suspendió la medicación en el primer trimestre del embarazo. Asimismo, la suspensión del tratamiento en embarazadas con trastorno bipolar ha llegado a tener una tasa de recaídas del 81 al 85%, frente al 29-37% entre las que no lo suspendieron y entre las embarazadas con esquizofrenia que suspendieron el tratamiento, la tasa de recaídas alcanzó aproximadamente el 50%. Estas altas tasas de recidiva sugieren que para muchos pacientes “no tratar” es una garantía de recidivas y por tanto se hace necesario el tratamiento durante el embarazo<sup>7</sup>.

Sin embargo, la mayoría de las mujeres con enfermedades mentales graves (esquizofrenia, TAB y otras psicosis afectivas) tratadas con APs atípicos - siempre que se respeten los niveles de prolactina -, pueden quedar embarazadas y en consecuencia, en muchas ocasiones, abandonan el tratamiento farmacológico. De hecho, la causa más habitual de abandono del tratamiento farmacológico en la mujer con depresión es quedar embarazada. En este sentido existe cada vez una mayor evidencia que relaciona el trastorno mental grave (TMG) no tratado -además de con recidivas maternas-, con resultados fetales adversos, incluyendo fetos más pequeños en relación con su edad gestacional, prematuridad e incluso muerte fetal. Estos resultados negativos parecen estar relacionados con una serie de factores de riesgo asociados al TMG, como tabaquismo, abuso de sustancias, deficiencias nutricionales, obesidad, violencia y otros factores sociodemográficos, que se ven agravados al suspender el tratamiento farmacológico. Parece que la optimización de la medicación antipsicótica, con agentes con un menor poder teratogénico, debería realizarse en las mujeres en edad fértil para que, si quedan embarazadas, existan argumentos para que no abandone la medicación<sup>8</sup>.

Siguiendo la revisión sistemática de Gentile<sup>5</sup>, en la depresión no tratada en la embarazada se ha podido constatar un incremento de las complicaciones médicas, como un aumento del riesgo de preeclampsia, de la hiperémesis gravídica y del riesgo de

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

que la depresión sea muy prolongada. Además, la depresión no tratada se asocia con dificultades para la realización de actividades habituales, falta de cuidados prenatales, dieta inadecuada, abuso de tabaco, alcohol y otras sustancias nocivas. En estos casos son significativamente más frecuentes las complicaciones obstétricas, así como la cesárea programada y la analgesia epidural durante el parto<sup>5</sup>.

Además, se debe considerar que una depresión grave introduce el riesgo de suicidio, lo que suele conllevar la muerte fetal, habiéndose descrito automutilaciones maternas en casos extremos, así como suicidio ampliado con infanticidios tras el parto<sup>9</sup>.

Además, existen cada vez más pruebas (evidencias) que sugieren que los síntomas depresivos y la depresión no tratada durante el embarazo, pueden tener efectos adversos sobre su descendencia tanto en el feto, como en el recién nacido, niños e incluso en los adolescentes. Entre los efectos detectados en el feto la hiperactividad y una frecuencia cardíaca irregular son los más frecuentes y podrían indicar una “reacción de alarma fetal” adaptativa, que puede provocar un agotamiento en el feto. Por otra parte, los altos niveles de angustia y estrés pueden provocar alteraciones epigenéticas en el ADN durante el periodo fetal<sup>5</sup>.

Por otra parte, en los recién nacidos de madres deprimidas se detectan niveles elevados de cortisol y noradrenalina y disminución de los niveles de dopamina, que imitan lo que sucede en las madres. Además estos recién nacidos exhiben una disposición hacia la inhibición conductual y conductas depresivas, con afectividad negativa, trastornos del EEG y un aumento de las tasas de mortalidad. Por el contrario, sigue siendo controvertida la relación entre depresión gestacional y mayor riesgo de prematuridad y bajo peso al nacimiento<sup>5</sup>.

Además, se han descrito trastornos en niños y adolescentes de madres con depresión no tratada. Así, se han detectado hallazgos EEG frontales, que muestran que la baja afectividad exhibida por los hijos de madres deprimidas se asocia con un patrón de actividad eléctrica cerebral similar a la encontrada en niños y en adultos con depresión crónica. También se ha encontrado en estos niños un menor tono vagal, con un deterioro de la reactividad emocional y la expresividad, con niveles elevados de cortisol, todo ello relacionado con dificultad para expresarse, siendo alguno de estos problemas superiores a los de los niños de madres tratadas con ISRS<sup>10</sup>. Sin embargo hay que señalar que los adolescentes deprimidos no solo habían sido expuestos prenatalmente a la depresión materna, sino también a lo largo de su vida por la fuerte probabilidad de recurrencias depresivas en sus madres. Por su parte Pearson y cols.<sup>11</sup> han demostrado que durante la adolescencia existe una asociación independiente entre sintomatología afectiva prenatal y depresión y aumento del riesgo de comportamientos delictivos de su descendencia, en especial en los hijos varones.

Pese a las limitaciones metodológicas existentes en la literatura, parece existir una relación directa entre la depresión prenatal de la madre y del niño. De hecho, se ha sugerido que las intervenciones eficaces en la depresión materna se asocian con la mejoría de los síntomas de estado de ánimo de los niños. Por lo tanto, las madres, sus familiares y los clínicos deben ser conscientes de los riesgos contraídos por una depresión mayor o síntomas depresivos no detectados y no tratados. Ambas condi-

ciones clínicas no deben infravalorarse y tenerse en consideración la gravedad de los síntomas para mantener una respuesta equilibrada con los posibles problemas que supone la exposición prenatal a los ADs<sup>5</sup>.

Los criterios de Newport y cols.<sup>9,12</sup> señalan las situaciones que con más frecuencia requerirían atención psiquiátrica durante el embarazo y/o lactancia y se sintetizan en la Tabla 1:

**TABLA 1: SITUACIONES MÁS FRECUENTES DE ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA** <sup>9,12</sup>

TIPO DE ATENCIÓN PSIQUIÁTRICA	SITUACIÓN CLÍNICA DE LA PACIENTE
Consulta de planificación familiar	<p>Paciente que desea quedarse embarazada, pero que tiene antecedentes de una enfermedad psiquiátrica crónica y/o recurrente y está tomando medicación.</p> <p>Paciente que desea quedarse embarazada, pero que tiene antecedentes de una enfermedad psiquiátrica crónica y/o recurrente pero no está tomando medicación.</p> <p>Paciente con un primer episodio, que desea quedarse embarazada y está tomando medicación.</p>
Consulta urgente	Paciente que se queda embarazada, sin preverlo, mientras está tomando medicación psicotrópica.
Tratamiento	<p>Paciente que sufre la exacerbación de su psicopatología durante el embarazo y/o lactancia.</p> <p>Paciente a la que se le diagnostica, de novo, una enfermedad mental durante el embarazo y/o lactancia.</p>
Planificación durante el embarazo	Tratamiento profiláctico en una paciente con alto riesgo de sufrir una enfermedad mental durante el posparto

### ***“Tratamientos no farmacológicos”***

Por lo expuesto parece que “no tratar” los TMG o los síntomas depresivos no sería, al menos en todos los casos, una respuesta adecuada. Por ello, el complejo equilibrio entre depresión materna no tratada y tratamiento farmacológico ha estimulado la búsqueda de alternativas terapéuticas no farmacológicas.

Aunque se sale de los objetivos de este capítulo, hemos de comentar que las estrategias no farmacológicas pueden ser utilizadas y de hecho, muchas mujeres embarazadas prefieren la psicoterapia a la medicación. Algunos meta-análisis de distintas modalidades de psicoterapia, como la psicoterapia interpersonal o cognitivo conductual, han sugerido una eficacia moderada cuando se comparan con la atención habitual, aunque también existen resultados negativos<sup>3</sup>. Con otras técnicas no farmacológicas, como la terapia lumínica, acupuntura, el ejercicio, yoga o masajes, los resultados son, en general, mixtos y no concluyentes<sup>13</sup>.

Con la Estimulación Magnética Transcraneal repetitiva (EMTr) algunos autores han relatado resultados positivos y buena tolerabilidad<sup>14</sup>, aunque en un número relativamente pequeño de embarazadas con depresión (30 casos). Este mismo grupo señala que la EMTr durante el embarazo no se asoció con peores resultados en el desarrollo cognitivo o motor en niños de 18-62 meses<sup>15</sup>. Estos resultados son prometedores pero la evidencia sobre la eficacia de la EMTr en la depresión mayor es aún escasa y se necesita homogenizar la aplicación<sup>13</sup>.

Por otra parte, las mujeres embarazadas con depresión y otros cuadros psiquiátricos graves, potencialmente mortales, que no responden al tratamiento medicamentoso o lo rehúsan, pueden claramente beneficiarse de la terapia electroconvulsiva (TEC)<sup>16</sup>. La TEC se ha utilizado con seguridad durante todos los trimestres del embarazo, a pesar de que existe una exposición fetal a los anestésicos, a los relajantes musculares y a las convulsiones maternas. Se han descrito reacciones adversas, como reducción de la frecuencia cardíaca fetal, contracciones uterinas, parto prematuro e incluso muerte fetal<sup>13, 17</sup>. En todo caso, no se trata de una técnica de uso habitual, que debe ser administrada bajo monitorización materna fetal por un equipo de especialistas altamente capacitados y competentes que incluye al psiquiatra prescriptor, al ginecólogo/obstetra y al anestesiólogo. Este equipo multidisciplinario de especialistas es fundamental para la seguridad de la intervención<sup>18</sup>. Por tanto, pese a los claros beneficios de la ECT, su empleo no está exento de costes sanitarios ni de efectos adversos por lo que debe limitarse a cuadros mentales verdaderamente graves que pueden comprometer la vida de la madre y del feto. En el capítulo 14 se expone de manera detallada el uso de esta técnica durante el embarazo.

### ***“El tratamiento farmacológico”***

El uso de medicamentos en el embarazo se ha incrementado progresivamente en las últimas décadas. Sin embargo, las mujeres embarazadas todavía se pueden considerar, desde el punto de vista terapéutico, como “huérfanas” ya que la gran mayoría de medicamentos nunca se estudiaron en ellas y muchos tampoco se han estudiado en mujeres no embarazadas en edad fértil. Por ello, tal y como señalamos en el capítulo 2 de este libro, el comportamiento de muchos medicamentos en la embarazada, con una fisiología peculiar que afecta a la farmacocinética y farmacodinamia de los mismos, es en gran medida desconocido<sup>19</sup>.

En estas circunstancias, la preocupación de todo psiquiatra cuando tiene que tratar a una mujer embarazada está centrada en el beneficio que puede aportar el medicamento a la paciente y por tanto a su descendencia, sin olvidar en ningún momento que el

medicamento pueda afectar al desarrollo embrionario-fetal. En estas circunstancias el planteamiento del medicamento a emplear solo puede ser el que esté totalmente indicado tras valorar la relación riesgo/beneficio, de acuerdo con las características individuales de cada embarazada. Otro planteamiento es conocer que medicamentos se consideran absolutamente contraindicados durante el embarazo para poder utilizar alternativas terapéuticas con menor riesgo. En este sentido es conveniente utilizar la molécula mejor conocida, mejor en monoterapia, a la menor dosis efectiva y durante un corto período de tiempo<sup>20</sup>.

Con todo lo expuesto, podría pensarse que la salud mental de las embarazadas no puede beneficiarse de tratamiento psicofarmacológico alguno. Nada más alejado de la realidad, ya que la enfermedad materna puede resultar más peligrosa para la madre o más teratógena para el propio feto que la medicación empleada para su tratamiento. Por tanto es interesante valorar el riesgo teratogénico frente a los beneficios materno-fetales de la medicación y considerar que la enfermedad es un factor más de teratogenia.

### 1.3. TERATOGENIA Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

La palabra teratogenia proviene de los términos griegos teratos, que significa monstruo, y genos, que significa origen y se refiere a cualquier situación que pueda producir alguna malformación en el feto. Se denomina teratógeno a cualquier elemento o agente capaz de producir una anomalía congénita, o aumentar la incidencia de una anomalía en la población. Se consideran sinónimos de teratogenia los términos malformación congénita, anomalía congénita o defecto congénito, y también, aunque con menos frecuencia, dismorfogénesis. Asimismo, los términos teratógeno, embriotóxico y fetotóxico se consideran sinónimos. Restringido al significado etimológico, un compuesto teratogénico (teratos = monstruo) provoca malformaciones visibles en la descendencia, como las causadas por la talidomida, aunque el término puede extenderse a cualquier retraso crecimiento o daño morfológico o funcional en el descendiente como consecuencia de la toma de un fármaco u otra sustancia, por la madre durante la gestación<sup>9</sup>.

En general, se pueden inducir malformaciones congénitas cuando ocurre una exposición a un teratógeno que sobrepasa un determinado umbral de concentración, durante un período de tiempo crítico, para el desarrollo de sistemas y órganos en el non-nato. Un compuesto puede tener efectos tóxicos sobre la descendencia sea cual sea el momento de la gestación. La mayoría de los órganos y sistemas se desarrollan durante el primer trimestre, este es el periodo de riesgo más alto de toxicidad y a los agentes que la causan se les denomina embriotóxicos. Los efectos sobre el crecimiento y desarrollo pueden ocurrir como resultado de la exposición durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, y algunos fármacos, a los que se les denominan fetotóxicos, pueden alterar tanto la maduración de los diferentes órganos como inducir la destrucción de ciertos tejidos (fundamentalmente a través de la alteración del flujo sanguíneo). Para otros órganos, los períodos de riesgo son bastante especifi-

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

cos, por ejemplo el cierre del paladar se produce entre las 6 y 9 semanas después de la concepción y el desarrollo del SNC no se limita al primer trimestre, sino que continúa también en el segundo y tercer trimestre. Cuando la exposición al tóxico tiene lugar cerca del parto conlleva el mayor riesgo de producir efectos funcionales adversos neonatales, como los observados con opioides, o el síndrome de retirada con los ISRS<sup>4</sup>.

Es imposible hablar de teratogenia sin citar el desastre de la talidomida, fármaco empleado como antiemético, sedante e hipnótico en las embarazadas, que produjo en Europa en la década de 1960, malformaciones congénitas en alrededor de 10.000 niños. El episodio de la talidomida aumentó nuestra comprensión de la toxicología del desarrollo, proporcionando un claro ejemplo de un agente con muy buena tolerabilidad en adultos, pero con un alto grado de embriotoxicidad. En septiembre de 1961, el científico alemán, Wiedemann<sup>21</sup> publicó un documento científico del síndrome clínico, llamando la atención sobre el aumento en la incidencia de malformaciones hipoplásticas y aplásticas (focomelia) de las extremidades. Por conocido no entraremos en detalle, pero a partir de este desastre nos hemos sensibilizado de la potencialidad de los fármacos para alterar el desarrollo del embrión y del feto y a ello se debe toda la normativa existente para el estudio antes postcomercialización del riesgo teratogénico de los nuevos medicamentos<sup>9;21</sup>.

### 1.4. MÉTODOS DE ESTUDIO DEL RIESGO TERATOGÉNICO

Del conjunto de las malformaciones congénitas de cualquier tipo que pueden presentarse durante el embarazo, están relacionadas con la toma de fármacos algo menos del 5% de las mismas<sup>22</sup>. Por tanto, para que un fármaco se considere teratogénico tiene que aumentar la frecuencia de defectos en la descendencia tras su administración a la embarazada. Ello implica que el médico debe saber transmitir a la embarazada que un fármaco que se considera seguro no garantiza la ausencia de defectos congénitos, ya que el mero hecho del embarazo ya conlleva un riesgo basal. Cuando se le está recomendando o prescribiendo un medicamento considerado “seguro” la información a transmitir es que el riesgo es el mismo tanto si toma el fármaco como si no lo toma. Además se debe añadir que, de renunciar al medicamento, la evolución de la enfermedad puede incrementar el riesgo tanto para la madre como para el feto. Para el conocimiento y la transmisión de la información se cuenta con datos preclínicos, obtenida a partir de estudios experimentales “in vivo” e “in vitro”, y de información clínica.

#### ***Estudios preclínicos de teratogenia experimental***

En condiciones ideales un medicamento antes de ser administrado al ser humano debería tener una información fiable de riesgo teratogénico. Para ello es obligatoria la realización de estudios en el animal de experimentación, que desgraciadamente dan una información excesivamente compleja, de difícil interpretación o incluso dan una información contradictoria.

### ***Teratogenia en el animal de experimentación “in vivo”***

Los estudios preclínicos “in vivo” en el animal de experimentación de un nuevo medicamento, exigidos por las agencias del medicamento, son amplios y tienen la finalidad de proporcionar las máximas garantías de seguridad para que el medicamento pueda pasar del animal de experimentación al ser humano. Como se recoge en el “Handbook on Non-clinical Safety Testing”, patrocinado por UNICEF/UNDP/World Bank/ WHO, (<http://www.who.int/tdr/publications/training-guideline-publications/handbook-non-clinical-safety-testing/en/>), existen una serie de ellos englobados bajo el término “toxicidad para la reproducción” que cubren todo el ciclo reproductivo: fertilidad, toxicidad embrionaria y fetal, así como la teratogenicidad. Además, estudian las consecuencias tóxicas en la descendencia, su supervivencia, el estado de desarrollo físico y conductual y su capacidad reproductiva.

La experimentación preclínica se lleva a cabo en tres especies animales, generalmente roedores, rata y ratón, y no roedores como conejo y monos, con administraciones repetidas de varios niveles de dosificación del fármaco en estudio. La descendencia es examinada en el momento del nacimiento: esqueleto, vísceras y malformaciones externas y en ocasiones además se estudia su evolución a lo largo del tiempo. La investigación en animales ha demostrado que existe durante el periodo de organogénesis una relación dosis respuesta con los agentes teratogénicos. Sin embargo, la exposición de los animales en tiempo y en dosis para producir anomalías es generalmente mucho mayor que las exposiciones que se dan en el ser humano<sup>23</sup> lo que a veces dificulta la predictibilidad de los estudios.

El índice de “gravedad teratógena” se define por Wise<sup>23</sup> como el grado de toxicidad sobre el desarrollo inducido por un determinado agente, a una dosis conocida y en un período definido, durante el desarrollo del organismo en estudio. Actualmente, la prueba para evaluar la gravedad teratogénica es la conocida con las siglas EFD (non-clinical Embryo-Fetal Developmental toxicity), que se trata de un estudio prenatal de toxicidad del desarrollo, que es requerido por las autoridades reguladoras. Sin embargo, la aceptación de estimaciones numéricas de la potencia teratogénica no ha progresado ya que ninguna de las propuestas tuvo en cuenta todas las manifestaciones cualitativas teratológicas ni el grado de toxicidad presente en las madres<sup>23</sup>.

Por ello se sigue considerando que cuando el producto aumenta la mortalidad o se observan anomalías importantes o frecuentes en la descendencia está contraindicado en las mujeres embarazadas. Cuando las anomalías no son más frecuentes que las que aparecen en los animales del lote control, tratados con el excipiente inerte, se consideran espontáneas y el riesgo teratogénico es bajo. Además, se supone que la ausencia de efecto teratogénico de un producto en dos especies animales diferentes da una información más fiable, pero sin embargo no es suficiente para garantizar su total seguridad en la mujer embarazada<sup>24</sup>. De hecho, el laboratorio propietario del fármaco, aunque obtenga los mejores resultados experimentales de carencia de teratogenia, no se arriesga a recomendar su empleo en mujeres embarazadas.

Estos estudios han sido considerados especialmente importantes hasta los años ochenta del siglo pasado. Sin embargo actualmente se consideran que los ensayos in

vivo son muy lentos, laboriosos y caros. Además, debido a las diferencias en el metabolismo materno y en la morfología y función de las membranas placentarias, las diferencias de toxicidad entre especies pueden ser sustanciales. Pese a la necesidad regulatoria de estos estudios debemos tener presente que la actividad teratogénica de un producto solo se puede demostrar por la aparición de anomalías morfológicas o funcionales en la descendencia de mujeres tratadas durante la gestación. Dicho de otra forma, un compuesto teratogénico en los animales no tiene que serlo en el ser humano y viceversa, por lo que a la luz de los datos experimentales que poseemos, se puede afirmar que el animal de laboratorio no está cualificado para predecir el potencial teratogénico de nuevos compuestos en el ser humano<sup>24</sup>.

Además, socialmente existen objeciones a los experimentos en animales vivos, hecho que, a nuestro entender, está justificado cuando la información es poco valiosa para tomar decisiones sobre el empleo de medicamentos en el ser humano. Muy diferente sería si tuviéramos un modelo experimental de teratogenia con garantías de predictibilidad humana.

### ***Teratogenia “ex vivo” e “in vitro”; técnicas alternativas.***

Como respuesta a los problemas que plantean los estudios “in vivo” de teratogenia en animales de experimentación, se han realizado una serie de ensayos alternativos de cribado de teratogénesis, tanto “ex vivo” como “in vitro”, empleando cultivos celulares o tisulares de mamíferos y de no mamíferos o con embriones. Muchas de las variables de los estudios “in vivo” debidas a las diferencias entre especies pueden ser eliminadas o al menos controladas por estas técnicas que, además, son simples y costo-eficientes. Sin embargo, a diferencia de otros tipos de pruebas de toxicidad in vitro sobre sistemas estáticos, el análisis de teratogenicidad se complica al realizarse en un embrión en crecimiento, cuyos tejidos siguen de forma simultánea vías de diferenciación divergentes. Se han diseñado varios sistemas in vitro para detectar una posible embriotoxicidad en cultivos de embriones enteros de ratones, ratas, rana (“*Xenopus laevis*”), de órganos, de células eucariotas (células madre embrionarias y “*Dictyostelium discoideum*”). El cultivo de embriones enteros satisface la mayoría de los requisitos experimentales de teratogenicidad, pero no es posible emplearlo como único predictor de potencial teratogénico en seres humanos. La validez de los datos derivados sigue siendo incierta debido a sesgos técnicos en la evaluación de la malformación y en la selección de las concentraciones de fármaco empleadas en los ensayos<sup>24</sup>.

El resto de estudios “in vitro”, así como una serie de técnicas adicionales basadas en simulaciones por ordenador para la predicción del potencial teratogénico, que por su complejidad técnica se escapan del objetivo de este capítulo, comparten la posibilidad de generar datos falsos negativos o falsos positivos. Además, la teratogenicidad de un compuesto específico puede basarse en la modificación del entorno bioquímico de la sustancia in vivo, hecho que no siempre se realiza in vitro. La farmacocinética es otro factor crítico ya que in vivo no podemos conseguir las concentraciones elevadas que muchas veces se utilizan in vitro. Si bien algunos de estos problemas pueden irse aclarando con el uso de baterías de diferentes tests in vitro, parece poco probable

que las pruebas *in vitro* reemplacen a los estudios con animales<sup>24</sup>. De hecho, la historia de estos tests *in vitro* es muy larga y ninguno ha destacado sobre los demás, lo que suele poner en cuestión su eficacia. El interés por estos ensayos es fundamentalmente priorizar compuestos para realizar posteriores estudios de toxicidad “*in vivo*” o para investigar posibles mecanismos de desarrollo anormal. Además, con estos estudios alternativos existe un deseo general de disminuir el alto coste, el tiempo y el número de animales empleados en los estudios de teratogenia. Sería de suma importancia que además estos estudios alternativos permitieran predecir teratógenos humanos<sup>23</sup>.

El principal problema planteado con la investigación teratogénica preclínica, tanto en el animal de experimentación como con los estudios “*in vitro*”, es su poca capacidad predictiva, ya que si bien muchos medicamentos teratogénicos en animales lo son también en humanos, algunos conocidos teratógenos en humanos no lo son o lo son en mucha menor medida en el animal de experimentación, como por ejemplo sucede con la talidomida. Por el contrario, fármacos altamente teratógenos en el animal de experimentación, como por ejemplo la aspirina, son muy bien tolerados, salvo en los últimos meses del embarazo, en la mujer embarazada y su descendencia. Por tanto, la extrapolación de los resultados a humanos es muy difícil y cuando se poseen solo los datos obtenidos en estudios animales, se recomienda la máxima precaución<sup>2</sup>.

### ***Estudios sobre teratogenia en humanos***

Puesto que extrapolar estudios en animales a los embarazos humanos está lleno de incertidumbres, para que se pueda considerar un agente como teratógeno humano se debe confirmar una relación dosis respuesta, experiencia que éticamente no es posible realizar. Por ello, los profesionales muchas veces se limitan a recomendar que la embarazada evite los fármacos durante el primer trimestre y solo los emplee, en caso de que exista una razón convincente para su uso, cuando se trata de un medicamento conocido y con pistas razonables de seguridad para el embrión/feto humano.

La información clínica que poseemos sobre la seguridad del medicamento durante el embarazo humano, después de que un medicamento es autorizado, procede de varias fuentes. Estas incluyen informes espontáneos, registros de malformaciones congénitas, datos de seguimiento de servicios de información de teratología, registros de embarazo y datos de población computarizados, algunos de ellos relacionados con datos de prescripción. Muchos de estos métodos, pese a su utilidad, presentan algunos problemas comunes, como la falta de información sobre factores de confusión, sobre la adherencia materna a la medicación prescrita, falta de información sobre el uso de medicamentos sin receta, incluyendo preparaciones de fitoterapia y sustancias de abuso, así como la dificultad en la evaluación de efectos a largo plazo<sup>4</sup>.

Por otra parte, existen algunas limitaciones prácticas en estos estudios para su interpretación en la práctica clínica diaria. En muchas ocasiones la información disponible sobre los efectos de muchos de los fármacos a los que están expuestas las mujeres embarazadas es escasa y cuando la hay, se basa en estudios epidemiológicos complejos que, aparte de publicarse en revistas especializadas, no son fáciles de interpretar por profesionales sin una buena base de las técnicas metodológicas y estadísticas. En numerosas ocasiones estos aspectos dan lugar a que se produzcan

sobreestimaciones o infravaloraciones de los riesgos de ciertos tratamientos, con consecuencias indeseables tanto para la salud de la madre como para el bienestar de la descendencia.

Es evidente que el médico, y por supuesto el psiquiatra, necesita tener información concreta y rápida disponible sobre este tema, no sólo de cara a la información que debe prestarse a los futuros padres, sino además para un adecuado manejo de la situación, con el menor daño posible a la madre y al feto. En este sentido, resulta encomiable la labor realizada en nuestro país por el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas: <http://www.fundacion1000.es/ecemc>), formado por un grupo periférico, con más de 400 médicos en toda España, y un grupo coordinador del Instituto de Salud Carlos III de Madrid, estructurado en varias secciones: Genética Clínica; Epidemiología de Anomalías Congénitas; Citogenética de Alta Resolución y Molecular y Teratología Clínica. El objetivo más importante del ECEMC es averiguar las causas de las alteraciones del desarrollo embrionario y fetal, para establecer medidas que favorezcan que ese desarrollo no se altere. Entre ambos grupos se analizan cada año alrededor del 20-25% del total de nacimientos de todo el país, entre 100.000 Y 110.000, de los que entre 1.100 y 1.200 recién nacidos presentan defectos congénitos de todo tipo, detectables durante los tres primeros días de vida. Cada uno de esos niños es evaluado analítica, genética y clínicamente con el fin de llegar a un diagnóstico. Además, mediante estudios epidemiológicos se investigan las posibles causas de los defectos congénitos que presentan.

El ECEMC, además del registro de recién nacidos con defectos congénitos, puso en marcha, en el año 1991, dos servicios de información sobre teratógenos, uno dirigido a los profesionales médicos (SITTE-Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español) (<http://www.fundacion1000.es/sitte>) y otro para la población general (SITE-Servicio de Información Telefónica para la Embarazada). El servicio está atendido por médicos especializados en la evaluación de riesgos teratogénicos. La respuesta se adelanta por teléfono (+34 91 822 24 35) y se envía por correo un informe escrito para adjuntar a la historia de la paciente, siendo una forma rápida y sencilla de hacer llegar la información científica actualizada a las personas que deben aplicarla y utilizarla, así como a la propia embarazada.

A continuación comentamos los principales estudios que poseemos para evaluar los riesgos teratogénicos de los medicamentos con algunos ejemplos concretos de psicofármacos.

### ***Reporte espontáneo de casos***

La información más común sobre casos de teratogenia es la extraída de la presentación de informes a través del estudio de fichas de farmacovigilancia, como la tarjeta amarilla. Este tipo de información es relativamente ineficaz para detectar efectos teratogénicos debido a las bajas tasas de comunicación de las mismas, al desconocimiento de la tasa de antecedentes de malformaciones congénitas en la población general y a la falta de un denominador sobre el que basar las estimaciones de frecuencia. Por ello, el profesional sanitario debería comunicar cualquier tipo de asociación sospechosa de teratogenia para poder optimizar este método, que puede ser útil para

detectar la existencia de vínculos entre un fármaco y una determinada malformación congénita<sup>4</sup>. En este sentido, en el caso de aparecer malformaciones raras o muy poco frecuentes cuando el fármaco ha sido tomado por un número limitado de mujeres, puede establecerse una fuente posible de teratogenia. Por el contrario, si un fármaco ha sido tomado por un gran número de embarazadas, y el número de casos comunicados es pequeño, puede que el agente no sea teratogénico y el hallazgo solo refleje la incidencia de estas malformaciones en la población general.

Otro tipo de estudios que aporta información, cuando el número de casos reportados en la bibliografía es pequeño, es el metaanálisis. Estos estudios que aumentan la información al recopilar diferentes publicaciones, deben tener una buena calidad metodológica, con el fin de limitar los sesgos.

### ***Registros de malformaciones congénitas***

Estos registros proporcionan datos de alta calidad sobre las características de las malformaciones, pero la información sobre la exposición al fármaco y otros factores de confusión materna, como exposición a otras sustancias, hábitos de vida, etc., no son siempre recogidos y deberían mejorar. La red de registros de malformaciones congénitas europea (EUROCAT) recopila los datos de exposición materna a medicamentos de distintos países europeos y homogeniza la metodología para la obtención de los datos. La combinación de los datos de estos registros parciales promete una mejor vinculación de las malformaciones con la exposición al medicamento<sup>4;25</sup>.

Un ejemplo de lo comentado viene recogido en el trabajo de Wemakor y cols.<sup>26</sup>, quienes realizaron un estudio de caso control de malformaciones congénitas cardíacas y no cardíacas, basado en 12 registros de EUROCAT que incluían una población de 2,1 millones nacidos entre 1995 y 2009. De acuerdo con sus resultados, la exposición durante el primer trimestre del embarazo al tratamiento con ISRS incrementa el riesgo de malformaciones cardíacas totales (OR: 1,41; IC95% = 1,07-1,86), así como de otras malformaciones no cardíacas, como atresia ano-rectal, displasia renal, entre otras. Estos datos apoyan un efecto teratogénico de los ISRS, específico para ciertas anomalías, pero no pueden excluir factores de confusión o factores asociados<sup>26</sup>.

### ***Registros de exposición a medicamentos durante el embarazo***

La fuente de información más interesante es la que se recoge en registros de exposición materna a fármacos. Estos son estudios observacionales prospectivos, donde las embarazadas sometidas a la exposición a un medicamento permiten anticipadamente la recogida de datos relativos al embarazo y los del recién nacido<sup>4</sup>. Las participantes son seguidas hasta el final del embarazo recopilándose sistemáticamente información específica sobre los resultados del embarazo. Estos datos se evalúan en relación con una población control. En este tipo de estudios se conocen los casos que se han presentado y el número de mujeres expuestas lo cual supone una ventaja frente a la comunicación espontánea de casos, ya que se puede estimar el riesgo con mayor aproximación<sup>27</sup>.

Dichos registros se utilizan cada vez más, y algunos han proporcionado información valiosa, por ejemplo con respecto a los antiepilépticos o a los ISRS. Así, Malm y

cols.<sup>28</sup> usando datos del registro nacional norteamericano, examinaron la relación entre el tratamiento prenatal materno con ISRS y las posibles complicaciones del embarazo. Los resultados proporcionan nuevas evidencias de un papel protector de los ISRS relacionados con un menor riesgo de parto prematuro y cesárea, posiblemente relacionados con la reducción de síntomas de depresión maternos. Sin embargo se incrementa el riesgo de adaptación neonatal. Estos resultados, junto con la implicación teratogénica de los ISRS<sup>27</sup>, sugieren que las decisiones clínicas sobre el uso de estos ADS durante el embarazo deben ser individualizadas, teniendo en cuenta la historia psiquiátrica y reproductiva de la madre<sup>28</sup>.

Los estudios de registro durante el embarazo son más apropiados para identificar o descartar aumentos importantes en el riesgo de malformaciones que para identificar riesgos teratogénicos más modestos. Además, proporcionan datos de alta calidad sobre las características de las malformaciones. Estos estudios siguen la denominada “regla del 3”, por la que en un registro con menos de 600 embarazadas, la aparición de 3 defectos específicos al nacimiento, cuando este defecto aparece en condiciones normales con una tasa inferior a 1/700, se le imputa al fármaco en estudio<sup>29</sup>.

Pese a las claras ventajas de los registros en embarazada, estos tienen también sus limitaciones. La primera se refiere al enrolamiento, ya que mientras que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) considera necesarios más de 1000 mujeres enroladas para que el estudio sea representativo de su empleo clínico habitual, la compañía farmacéutica GlaxoSmithKline ha patrocinado cinco registros internacionales, en ninguno de los cuales logró inscribir a 1000 embarazadas durante los primeros diez años de recopilación de datos. Sin duda, transmitir el mensaje para que las embarazadas se enrolen en estos estudios no parece una tarea fácil. Por otra parte, puede existir un sesgo entre las mujeres que aceptan participar que podrían ser más consciente y más propensas a seguir el asesoramiento en relación con los beneficios que suponen medidas potenciales de salud, como la toma de ácido fólico, el abandono del hábito de fumar o reducir la ingesta de alcohol durante el embarazo. Otro problema puede ser la pérdida del seguimiento que llegó a ser del 35,8% en el registro de embarazadas tratadas con bupropion. Otra limitación se centra en el grupo comparador que puede ser muy variable, aunque se podría argumentar que como el objetivo es identificar aspectos importantes de teratogenicidad, el grupo de comparación formal no es necesario<sup>29</sup>.

Los registros de exposición de embarazo se pueden realizar por compañías farmacéuticas, grupos académicos o grupos de investigación, pueden ser internacionales o específicos de algún país y pueden concentrarse en un solo medicamento, en un grupo terapéutico o en una enfermedad. Tanto la EMA como la Food and Drug Administration (FDA) recomiendan que las compañías farmacéuticas desarrollen este tipo de registro para productos que pueden utilizarse durante el embarazo en condiciones crónicas o nuevas indicaciones, así como para fármacos utilizados con frecuencia por mujeres en edad fértil, en las que es alta la probabilidad de una exposición inadvertida durante el embarazo. Independientemente, algunas compañías farmacéuticas tienen sus propios registros lo que puede plantear preocupaciones por la independencia de los datos y publicaciones posteriores<sup>4</sup>, aunque a nuestro entender es una

labor sumamente positiva.

Según expone la FDA en su Web, en el campo de la psicofarmacología se están realizando un importante número de registros en embarazadas tratadas con APs: aripiprazol; clozapina; ziprasidona; paliperidona; risperidona; quetiapina; olanzapina; asenapina; lurasidona; así como con el antidepresivo duloxetina, en este caso en distintas indicaciones clínicas, como depresión mayor, TAG, dolor en la neuropatía diabética y en la fibromialgia. Además, se ha finalizado el estudio de registro en embarazadas con bupropion y con fluoxetina en depresión<sup>29</sup>.

### ***Bases de datos de teratogenia***

Los registros de exposición de embarazo han permitido proporcionar un cierto grado de seguridad al determinar que algunos productos carecen de un alto grado de teratogenicidad, aunque requieren una mayor investigación. Sin embargo, como se ha comentado tienen limitaciones. Además, se acepta que con los datos procedentes de una sola fuente es poco probable que se puedan abarcar todas las respuestas. Esto llevó a los investigadores a identificar fuentes alternativas y complementarias para la evaluación de seguridad de la exposición prenatal a los fármacos.

En este sentido, mediante una base electrónica de datos norteamericana se detectó la señal inicial de una posible asociación entre paroxetina y un mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores y defectos cardiovasculares<sup>30</sup>. Puesto que no existía ningún registro de exposición a paroxetina en el embarazo, el defecto congénito comentado podría haber pasado desapercibido. Con el estudio de diferentes fuentes de datos y diseños de estudios epidemiológicos se pudo confirmar la asociación, lo que en definitiva dio lugar a modificaciones mayores en la ficha técnica del producto<sup>29</sup>.

Las bases de datos son una alternativa atractiva para la recolección de grandes cantidades de datos observacionales. Con la consulta de diversas bases electrónicas de datos de salud, que tienen información sobre la historia médica materna y su tratamiento farmacológico, se pueden vincular dichos datos con la salud de la descendencia. Además aportan datos de utilidad sobre factores potenciales de confusión. Las bases de datos permiten la comparación entre mujeres expuestas a diferentes fármacos con las que no reciben tratamiento. Una información más detallada puede obtenerse trabajando con varias bases de datos, altas hospitalarias, registros de medicina general, registros de embarazo, registros de malformaciones congénitas y bases de datos de prescripción. Con estos sistemas de registro combinados se han podido identificar con bastante eficacia los problemas de seguridad gestacional de los ISRS o de algunos antiepilépticos<sup>4,31</sup>.

Existen un gran número de bases de datos de seguridad de fármacos en el embarazo, que se pueden agrupar en tres grandes categorías: registros de vigilancia de base poblacional, basada en conjuntos de datos vinculados; bases de datos de salud y fuentes de datos específicas, como los sistemas de vigilancia de casos y controles. Pese a ello, no todas las fuentes de datos son capaces de captar todas las exposiciones de las embarazadas a los medicamentos. Así, algunas fuentes no captan las exposiciones producidas a nivel hospitalario o las de los medicamentos y otros productos de venta sin prescripción, que son cada vez más frecuentes. Dado que las fuentes de datos

existentes tienen diferentes fortalezas y limitaciones, el empleo combinado de varias fuentes de datos podría mejorar considerablemente el grado de información disponible sobre teratogenia. No obstante, hay que destacar que la confiabilidad y exactitud de la información en cada una de las fuentes de información existentes hasta la fecha, no ha sido establecida<sup>29</sup>.

### ***Estudios clínicos con fármacos en la embarazada***

Aproximadamente el 15% de las mujeres embarazadas presentan una patología mental y entre el 10 y 13% de los fetos están expuestos a un psicofármaco. Esta tasa de tratamiento no es caprichosa, ya que si se suspende la medicación las tasas de recaídas son alarmantes: en la depresión mayor un 68%; en el TAB entre el 81 y 85.5%; alrededor del 50% de las pacientes con esquizofrenia<sup>7</sup>. A pesar de ello, la mayoría de fármacos actuales nunca fueron estudiados en la embarazada y los datos de seguridad se obtuvieron a partir de los estudios anteriormente comentados (registros de casos, bases de datos, etc.). Del mismo modo, su eficacia fue extrapolada a partir de datos obtenidos en estudios clínicos realizados fundamentalmente en hombres y en menor medida en mujeres no embarazadas. En una revisión de fichas técnicas de 213 medicamentos nuevos aprobados por la FDA, entre 2003 y 2012, sólo el 5% de ellos incluyeron datos humanos en su sección en la sección de embarazo y casi la mitad no tenía ninguna referencia sobre datos de lactancia<sup>19</sup>.

Esta carencia de datos se debe a distintos factores. Tradicionalmente, en los estudios clínicos en fase I no se permitía la inclusión de mujeres embarazadas o en edad fértil y no fue hasta la década de 1990 cuando la FDA solicitó la realización de análisis de seguridad y datos de eficacia para medicamentos nuevos en la mujer. Además, por motivos éticos, médico legales y por el reducido porcentaje de mercado que suponen las embarazadas, las compañías farmacéuticas no muestran demasiado entusiasmo en incluir mujeres en los estudios clínicos de nuevos medicamentos. De hecho, Schonfeld y cols.<sup>32</sup> hallaron que las mujeres embarazadas se excluyeron de más del 75% y del 90% de todos los protocolos de investigación o de estudios de medicamentos respectivamente, al exigírseles un test negativo de embarazo o un método anticonceptivo. Del mismo modo, en más del 95% de los estudios intervencionistas en fase IV con medicamentos que no se pensaban que fueran teratogénicos, se excluyeron a las mujeres embarazadas<sup>19,32</sup>.

Si nos centramos en el campo psicofarmacológico, muy pocos estudios se han realizado para determinar la eficacia de psicofármacos durante el embarazo. Asimismo, carecemos de estudios farmacocinéticos, por lo que poco sabemos cómo los cambios en el peso corporal y el metabolismo de la embarazada pueden afectar a la dosificación. Tampoco existen estudios específicos con psicofármacos sobre su influencia en el desarrollo del feto a largo plazo. Por otra parte, pese a existir limitaciones para su empleo, se reconoce que ciertas condiciones médicas, consideradas “serias”, como el asma, diabetes, HTA, están justificados el uso de medicamentos incluso durante el embarazo. Sin embargo, los trastornos psiquiátricos se han considerado menos “serios”, por lo que puede parecer que, durante el embarazo, los psicofármacos son menos necesarios y considerados, erróneamente, prescindibles, ya que su falta de uso

puede agravar el cuadro materno y afectar a la descendencia<sup>7</sup>. Los riesgos de las enfermedades mentales no tratadas durante el embarazo para el niño deben sopesarse, en relación con los riesgos y beneficios del tratamiento materno durante el embarazo.

### 1.5. CLASIFICACIÓN DEL RIESGO DE TERATOGENIA

Con la información aportada sobre el riesgo de teratogenia por los diferentes tipos de estudios, animales y en humanos, el médico debería tener la posibilidad de dar una respuesta clara sobre lo que puede pasar a la descendencia si decide prescribir o no un determinado medicamento. Como hemos venido comentando esta respuesta nunca resulta fácil. Para dar la respuesta más adecuada se debe considerar tanto el tratamiento, como dejar evolucionar la enfermedad sin tratar, en términos de riesgos y beneficios maternos y fetales. Cuando se ha tomado la decisión de tratar, se presenta el problema de la molécula a seleccionar, ya que incluso fármacos de un mismo grupo terapéutico, con mecanismos de acción compartidos, pueden presentar un riesgo teratogénico diferente. En este sentido, durante el embarazo se dará preferencia a las moléculas de las que se tengan datos más tranquilizadores y que tengan un recorrido clínico amplio. En el caso de la lactancia materna, además de estos criterios, se tendrá en cuenta que el fármaco tenga un bajo perfil de toxicidad y siempre que sea posible, que se elimine poco por la leche materna<sup>20</sup>.

Según los distintos datos publicados, la incidencia de malformaciones congénitas de importancia acontece en el 2 al 5% de los embarazos, siendo el origen genético el principal factor causal y estando relacionadas con la toma de fármacos algo menos del 5% de las mismas.

De acuerdo con el análisis clínico-epidemiológico de los recién nacidos con defectos congénitos registrados en el ECEMC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas) entre 1980 y 2009, del total de niños estudiados (2.561.162) el 1,5% (38.503) sufrieron defectos congénitos detectados en los tres primeros días de vida. En general, la mayoría de los defectos congénitos son de causa desconocida, siendo la exposición a sustancias químicas, entre las que se encuentran los fármacos, la causa que produce malformaciones en menos del 1% de los casos<sup>33</sup>.

#### ***Riesgo absoluto y riesgo relativo***

En este sentido es destacable diferenciar el Riesgo Absoluto que mide la incidencia del daño, en este caso teratogénico en la población total, del Riesgo Relativo que compara la frecuencia con que ocurre el daño entre los que tienen el factor de riesgo, en este caso el tratamiento psicofarmacológico, y los que no lo tienen, es decir las embarazadas sin tratamiento. El riesgo relativo mide la fuerza de la asociación entre la exposición al fármaco en el embarazo y la aparición de efectos teratogénicos en la descendencia en relación al grupo de nacidos de madres no expuestas al medicamento. Su cálculo se estima dividiendo la incidencia de defecto en los expuestos entre la incidencia del mismo en los no expuestos.

Así, aunque se ha asociado clásicamente al litio con un riesgo de anomalía de Ebstein (distopia de la válvula tricúspide) hasta 400 veces superior al registrado en emba-

razos no expuestos al fármaco, la realidad es que la tasa de anomalía de Ebstein es muy inferior, con un riesgo real en los niños expuestos a litio oscila entre el 0.05 y el 0.1%<sup>34</sup> por lo que de cada 100 niños expuestos, 99 no la desarrollan. Esta baja incidencia puede hacer que a la hora de decidir sobre la pertinencia o no de tratar con litio a una embarazada pueda pesar más la necesidad de evitar recurrencias agudas del TAB<sup>7</sup>. Además, hay que tener en cuenta que, incluso considerando las peores cifras de teratogenia para el litio (7,7 por 100.000 embarazos), el defecto es poco frecuente. Por ejemplo, el riesgo para síndrome de Down, incluso en las embarazadas más jóvenes, se considera muy bajo y se presenta en 1 de cada 700 nacimientos. Además, las alternativas al litio para el tratamiento del TAB son el VPA, con una tasa global de malformaciones de aproximadamente el 10% (además del elevadísimo riesgo de anomalías en el desarrollo cognitivo postnatal que han dado lugar a que se deba evitar el uso de este producto no solo en el embarazo sino, con carácter preventivo, en niñas y en mujeres fértiles) o la CBZ, con una tasa teratogénica de entre el 2,2 y el 3,3%, por lo que la decisión de mantener el litio depende más de la gravedad del cuadro materno que del riesgo de teratogenia. Así en mujeres con TAB grave el riesgo de recurrencia durante el embarazo, puede eclipsar el riesgo relativamente pequeño de la anomalía de Ebstein<sup>7:20</sup>. Por tanto es mucho más importante atender al riesgo relativo, que compara frecuencias con tasa aparecidas en la población general, que al riesgo absoluto que no diferencia respecto a la población general. Aunque el riesgo relativo de relación causal entre toma de medicamentos y malformación es relativamente bajo, no por ello deja de ser importante tenerlo en consideración ya que, en un alto porcentaje de los casos, se trata de una causa evitable. Para que la alteración se produzca es necesaria la confluencia de varias circunstancias: toma de un fármaco potencialmente teratogénico, administración del mismo a una dosis y durante un tiempo suficientes, existencia de un feto susceptible y que dicha interacción se produzca en un periodo determinado del embarazo, siendo la fase de mayor riesgo la del primer trimestre.

### ***Clasificaciones regulatorias del riesgo de teratogenia***

Aunque en el capítulo 5 se realiza de manera pormenorizada el análisis de estas clasificaciones, haremos aquí una breve reseña sobre las mismas. Las agencias reguladoras siguen determinadas directrices para realizar esta evaluación y emitir las correspondientes recomendaciones. Si bien las directrices aplicables en nuestro caso son las europeas, son más conocidas las directrices de la FDA, existiendo otras clasificaciones como la de la Australian Drugs Evaluation Committee (ADEC) o la pionera FASS (Farmaceutiska Specialiteter i Sverige) de Suecia. La primera clasificación basada en datos clínicos en embarazadas y lactancia fue la sueca FASS en 1978. Comprende cuatro categorías: «A» Fármacos muy seguros; «B» Fármacos que se han utilizado en un número limitado de mujeres embarazadas, pero sin aumento del riesgo de toxicidad reproductiva en animales (excepto B3); «C-D» Fármacos que pueden tener diferente riesgo para el feto<sup>9</sup>. Sin embargo, el sistema de clasificación más conocido del riesgo teratogénico es el de la FDA, que califica a los medicamentos en 5 categorías de riesgo (A,B,C,D,X) en base a los

datos disponibles en humanos y animales. No obstante, esta clasificación resulta ambigua ya que cada letra engloba una amplia gama de posibilidades y ha sido recientemente revisada por la propia FDA y tiene los días contados, por lo que no entraremos en detalles. Addis y cols.<sup>35</sup> analizaron la concordancia entre los criterios para la clasificación de riesgo de los 3 sistemas de clasificación más ampliamente utilizados (FDA, ADEC y FASS), y sólo el 26% de los 236 fármacos comunes a los 3 sistemas fueron clasificados en la misma categoría. Las diferencias se atribuían a la disparidad entre las definiciones, así como en la diferencia de fuentes consultadas para determinar el riesgo de los medicamentos. Estas diferencias pueden provocar gran confusión y puede limitar la utilidad y la fiabilidad de los sistemas de clasificación de riesgo. Estos y otros datos han hecho que las agencias den pasos para intentar mejorar las clasificaciones de riesgo teratogénico y en definitiva aportar una información más fiable, dentro de los límites posibles.

### ***Adecuación de las clasificaciones de riesgo***

La EMA publicó en 2008 las pautas para la evaluación de medicamentos en la reproducción humana. En estas pautas se describen los procesos de integración de datos clínicos y no clínicos y se esquematiza la forma de recoger en las fichas técnicas autorizadas la información disponible y las recomendaciones sobre cómo usar los medicamentos. Se da una mayor trascendencia a los datos clínicos, considerándose que si no se produce un aumento de la incidencia de malformaciones en la descendencia de al menos 300 embarazadas expuestas dentro de primer trimestre a un determinado fármaco se puede considerar que este no es responsable de un aumento superior a 10 veces de la incidencia global de malformaciones. Cuando la cifra de mujeres expuestas durante el primer trimestre es de 1000, se puede concluir que el medicamento “per se” no es responsable de un aumento de la incidencia global de malformaciones superior a 2 veces. La EMA recomienda que debieran hacerse esfuerzos por parte de la Industria Farmacéutica, para actualizar las recomendaciones para el uso de un nuevo medicamento durante el embarazo y la lactancia, basándose en un aumento de la experiencia en mujeres embarazadas expuestas al tratamiento. Según estipula la EMA, estos datos deben sustituir a los datos obtenidos en animales<sup>36</sup>. En este sentido la Agencia confirma la escasa predictibilidad de los datos obtenidos en el animal de experimentación. Sin embargo, el cambio más radical ha sido el dado por la FDA sobre su Categorías de riesgo en el embarazo, ya que en diciembre de 2014 elaboró un nuevo reglamento con la información a incluir en las fichas técnicas de los nuevos medicamentos en diversos apartados relacionados con la embarazada y su descendencia<sup>37</sup>. La FDA, desde el año 1979, había elaborado una categorización de fármacos según su potencial teratogénico o capacidad eventual de causar daño fetal, que va desde la categoría “A” la de menor riesgo, hasta la categoría “X” que engloba fármacos con una contraindicación absoluta (Tabla 5). Esta clasificación es aún discutida por algunos autores en razón de estar basada no sólo en los riesgos de malformaciones observadas en animales y seres humanos, sino también en la valoración simultánea de los beneficios. Esto determinaría que los psicofármacos ubicados en las catego-

rías “B” y “C” resulten los más recomendables (ninguno pudo entrar en la categoría “A”), mientras que sólo una muy atenta evaluación clínica personalizada justificaría la prescripción de los fármacos de la categoría “D”, durante el primer trimestre de la gestación. Muchos médicos suponen que hay un creciente nivel de riesgo de categoría A para X, que en realidad no es cierto. Por ejemplo, algunos fármacos han sido incluidos en la categoría B simplemente porque no han sido estudiados suficientemente en humanos para justificar su inclusión en la categoría A de máxima seguridad. Por ejemplo, los anticonceptivos hormonales están recogidos en la categoría X por no existir ninguna razón para usarlos durante el embarazo, aunque no existan evidencias de teratogenia<sup>7</sup>.

La nueva normativa sobre “embarazo y lactancia regla de etiquetado”<sup>38</sup> entró en vigor el 30 de junio de 2015 para todos los nuevos productos presentados para la aprobación por esta agencia. A los nuevos medicamentos aprobados después de junio de 2015 ya no se le asignará una categoría de riesgo de la “A” a la “X”, y además todos los medicamentos aprobados desde el 2001 tendrá un plazo de 3 años para actualizar su ficha técnica<sup>39</sup>. En la nueva normativa se ordenan cambios en el contenido y el formato de la ficha técnica en los apartados de “embarazo” y “lactancia”, que cada uno tendrá tres componentes principales: un resumen del riesgo, un apartado de consideraciones clínicas y una sección de datos. Además se incluye una nueva subsección sobre “potencial reproductivo en hembras y varones”. Así, cuando los resultados procedan de humanos se proporcionará información sobre la incidencia, gravedad y reversibilidad de las alteraciones del desarrollo. Además, se incluirá información para los prescriptores y las pacientes como parte de la subsección de “consideraciones clínicas”. Además, se discutirá las recomendaciones sobre la conveniencia de tratamiento y los efectos de la enfermedad para la madre y el feto en el caso de no ser tratada. Se resaltarán cualquier ajuste de la dosificación que sea necesario de acuerdo con la condición de embarazada. Asimismo, se presentarán las posibilidades de tratamiento alternativo si fuera apropiado. Además, se proporcionará un análisis detallado de los datos de los ensayos clínicos y los datos post comercialización que apoyen un mejor acercamiento al riesgo fetal. Este sistema trata de incluir toda la información actualmente disponible para ayudar a los médicos a sopesar los riesgos y beneficios de la prescripción de medicamentos durante el embarazo. El objetivo es proporcionar información clínicamente relevante que ayudará a tomar decisiones de prescripción y aconsejar a las mujeres sobre el uso de fármacos durante el embarazo y la lactancia<sup>39</sup>.

Con esta nueva normativa, existirá más información para ayudar a tomar decisiones clínicas en pacientes embarazadas y en la lactancia. Así, mientras que las categorías de riesgo de la FDA proporcionan una evaluación rápida, no puede proporcionar una información de utilidad para la atención clínica. La FDA espera que proporcionando toda la información disponible comentada, los médicos y pacientes puedan tomar decisiones científicamente más informadas<sup>7</sup>. Sin embargo, este nuevo sistema implica también más responsabilidad de los profesionales para garantizar la seguridad de sus pacientes, por lo que el médico debe hacer un mayor esfuerzo para tener un mejor conocimiento sobre los riesgos asociados con los medicamentos que prescriben<sup>37</sup>.

## 1.6. PRESCRIPCIÓN CON O SIN PRUEBAS (EVIDENCIAS)

A la luz de lo comentado parece que el empleo de psicofármacos en el embarazo no se asocia en general con las pruebas (evidencias). Así, mientras algunos autores hacen hincapié en la falta de evidencias como Thomas y Yates: “*Prescribing without evidence-pregnancy*”<sup>4</sup>, en otros casos se recogen casos en los que existe “evidencia” o nos acercamos a ella conforme van mejorando los estudios realizados en este campo<sup>40</sup>. La evidencia cambia constantemente con los nuevos resultados de investigación que van apareciendo. Si bien debido a la escasez de pruebas no se puede dar ninguna garantía absoluta sobre el empleo de psicofármacos en el embarazo, esperamos que cambios en la filosofía de los estudios y un mejor empleo de los existentes nos acerque a la evidencia. Algunos ejemplos que recogemos ilustran lo comentado.

En estos momentos, siguiendo al *American College of Obstetrics and Gynecology* (ACOG)<sup>42</sup>, podríamos señalar los hechos que se pueden citar con un buen nivel y consistencia de evidencia científica (nivel A):

- La exposición al litio durante el embarazo se asocia con un pequeño incremento del riesgo de malformaciones congénitas cardíacas, en una relación de 1,2 a 7,7.
- La exposición al VPA en el embarazo se asoció con un aumento del riesgo de anomalías fetales, incluyendo defectos del tubo neural, síndrome fetal del VPA, efectos neurocognitivos a largo plazo. El VPA debe evitarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.
- La exposición a CBZ se asoció con el síndrome fetal específico. La CBZ debe evitarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.
- El uso de BDZS a corto plazo antes del parto se asoció con hipotonía en el recién nacido.

*La evidencia científica es inconsistente o limitada (nivel B) para los siguientes hechos:*

- Evitar la paroxetina, si es posible, en la embarazada y considerar la realización de ecocardiografía fetal en mujeres expuestas a este ISRS, en especial al inicio del embarazo.
- La exposición a BDZS aumenta el riesgo de falta de cierre del velo del paladar pero solo en torno a un 0,01%.
- La LTG es una opción potencial en la embarazada con TAB por su efecto protector en la fase depresiva, junto a una tolerabilidad general y mejor perfil de seguridad reproductiva en relación con otros estabilizadores del humor.
- La enfermedad mental no tratada en la embarazada disminuye los cuidados prenatales, cursa con una nutrición inadecuada, exposición a otros fármacos y remedios fitoterapéuticos, aumento del consumo de alcohol y tabaco, déficits en la relación madre hijo y alteración de las relaciones familiares.

*Finalmente, evidencia basada en consensos y opinión de expertos (nivel C) para:*

- El abordaje multifactorial, de ser posible, ginecólogo, psiquiatra, atención primaria, pediatra, es recomendable y facilita la atención a la embarazada.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- El uso de monoterapia, incluso a dosis altas, es preferible al uso de la polifarmacia en el tratamiento de la enfermedad mental de la embarazada.
- Si se emplea el litio, se recomienda monitorizar sus niveles durante el embarazo y en el posparto debido a los cambios farmacocinéticos que se producen en estas circunstancias.
- Es recomendable individualizar el tratamiento con los ISRS o con los ISRSN en el embarazo.
- Realizar ecocardiografía fetal si la madre es sometida al tratamiento con litio en los tres primeros meses del embarazo.

Muchos ejemplos de lo comentado sobre la dificultad de encontrar evidencias con el uso de fármacos en la embarazada se recogen en detalle en los distintos capítulos de este libro.

### 1.7. “REGLAS DE ORO” EN EL TRATAMIENTO CLÍNICO PARA LAS MUJERES EMBARAZADAS CON TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS

Siguiendo la excelente revisión de Chisolm y Payne<sup>7</sup>, existen unas recomendaciones que pueden erigirse en reglas de oro para orientar en la prescripción de psicofármacos en el embarazo:

1. Siempre que sea posible, si es necesario un cambio de fármacos, este debe realizarse antes del embarazo, con lo que se minimiza el número de exposiciones medicamentosas al feto y mejora la estabilidad de la madre.
2. Sería ideal que la paciente estuviera psiquiátricamente estable durante al menos tres meses antes de quedar embarazada, aunque esto no es siempre posible.
3. Usar fármacos bien conocidos con tiempo en el mercado, porque si no han provocado efectos teratógenos el riesgo actual es menor. Por el contrario, suelen existir pocos datos con los fármacos de reciente aprobación.
4. Minimizar el número de exposiciones a fármacos en la embarazada. Es importante disminuir la exposición a los fármacos, sin olvidar que la enfermedad no tratada puede considerarse también una exposición, a veces más grave.
5. Los cambios de medicamentos durante el embarazo aumentan la exposición farmacológica y pueden favorecer la recaída psiquiátrica materna, lo cual es otro factor de exposición al feto.
6. Es conveniente trabajar en equipo con el ginecólogo, pediatra, atención primaria. Esto facilita el abordaje terapéutico y evita que la embarazada y su familia reciban mensajes contradictorios, fuente muy importante de abandono de la terapéutica.
7. Se debe apoyar al paciente aunque esté en contra de la recomendación. Son muchas las causas por las que la embarazada está en contra de la medicación. Pese a ello es importante mantener el apoyo e incrementar la información sobre el tratamiento y su rechazo, con el apoyo de otros profesionales, ginecólogo, pediatra, atención primaria.

## 1.8. CONCLUSIONES

La interpretación de la literatura sobre la asociación entre el uso de psicofármacos durante el embarazo y los resultados de esta para la descendencia es complicada, ya que existen muchos factores de riesgo asociados (hábitos higiénico-dietéticos, abuso de alcohol y tabaco, medicamentos sin prescripción, hierbas medicinales, drogas...) y comportamientos que también pueden influir en los resultados.

Algunos estudios importantes, bien diseñados y controlados, con un número significativo de embarazadas, han demostrado que la mayoría de los grupos terapéuticos de psicofármacos parecen ser relativamente seguros durante el embarazo.

Por otra parte, las enfermedades psiquiátricas no tratadas durante el embarazo presentan riesgos para madre e hijo y estos riesgos deben ser considerados como otro factor de exposición cuando se realiza el análisis riesgo-beneficio del uso de psicofármacos durante el embarazo.

Además, los psicofármacos no deben suspenderse abruptamente, y se debe planificar una evaluación comprensiva y un tratamiento individualizado para cada paciente.

Los fármacos deben ser utilizados cuando hay experiencia previa, evitando, si es posible, los nuevos medicamentos con poca información específica en este campo.

La prescripción farmacológica debe realizarse sólo si hay una indicación clara, especialmente durante el primer trimestre, cuando la exposición a un fármaco presenta un mayor riesgo de malformaciones congénitas. Sin embargo, no hay que olvidar que otros efectos teratogénicos pueden estar asociados con la exposición en el segundo o tercer trimestre.

Cuando clínicamente está justificado el uso de un medicamento, este debe ser prescrito a la dosis efectiva más baja y por el tiempo mínimo necesario. La polifarmacia debe evitarse.

En el futuro, los estudios deberían centrarse en el adecuado manejo de psicofármacos durante el embarazo, incluyendo estrategias de dosificación profilácticas y estrategias de tratamiento antes y después del parto.

Finalmente, para poder responder definitivamente a la pregunta de si el psicofármaco administrado a la madre afecta al ser que se encuentra en el útero, necesitamos más información específica, con registros centralizados de nacimiento y mejores sistemas para recoger datos sobre factores de confusión potenciales.

Cuando sea necesario prescribir medicamentos para los cuales hay datos limitados sobre su seguridad en el embarazo, es importante comunicar los resultados a los registros de embarazo o servicios de información de teratología, porque ello aumentará la información disponible para que otros prescriptores puedan mejorar sus futuras decisiones de prescripción.

Si fuera posible, la realización de estudios clínicos específicos de teratogenia, al menos en aquellos cuadros en los que los medicamentos existentes no son bien tolerados por la madre ni por el niño, sería una fuente de información del máximo interés<sup>4,7</sup>.

### 1.9. Bibliografía

- 1.- Kulkarni J, McCauley-Elsom K, Marston N y cols. Preliminary findings from the National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2008; 42:3844.
- 2.- Álamo C. Prólogo. En Medrano L, Zardoya MJ, Pacheco L (editores). *Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia*. Badalona: Euromedice. 2009; 9-18.
- 3.- Freeman MP. Pregnancy and psychiatric disorders: inherent risks and treatment decisions. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(4):373-4.
- 4.- Thomas SH, Yates LM. Prescribing without evidence - pregnancy. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;74(4):691-7.
- 5.- Gentile S. Untreated depression during pregnancy: short- and long-term effects in offspring. a systematic review. *Neuroscience* 2015. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2015.09.001>
- 6.- Grof P, Robbins W, Alda M y cols. Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder. *J Affect Disord*. 2000; 61: 31-9.
- 7.- Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. *BMJ*. 2016; 532: h5918.
- 8.- Taylor CL, Stewart R, Ogden J y cols. The characteristics and health needs of pregnant women with schizophrenia compared with bipolar disorder and affective psychoses. *BMC Psychiatry*. 2015;15:88.
- 9.- Medrano J, Zardoya MJ, Pacheco L. Introducción. En: *Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia*. 2009. Badalona: Euromedice. 2009: 21-34.
- 10.- El Marroun H, White TJH, van der knaap NFJ y cols. Prenatal exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and social responsiveness symptoms of autism: population-based study of young children. *Br J Psychiatry*. 2014; 205: 95-102.
- 11.- Pearson RM, Evans J, Kounali D y cols. Maternal depression during pregnancy and the postnatal period risks and possible mechanisms for offspring depression at age 18 years. *JAMA Psychiatry* 2013; 70: 1312-1319.
- 12.- Newport DJ, Fisher A, Graybeal S y cols. *Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia*. En: AF Schatzberg y CB Nemeroff, editores. *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona: Masson; 2006. p1237-77.
- 13.- Pearlstein T. Depression during Pregnancy. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology*. 2015; 29: 754-764.
- 14.- Hızlı Sayar G, Ozten E, Tufan E y cols. Transcranial magnetic stimulation during pregnancy. *Arch Womens Ment Health*. 2014;17(4):311-5.
- 15.- Eryılmaz G, Sayar GH, Özten E y cols. Follow-up study of children whose mothers were treated with transcranial magnetic stimulation during pregnancy: preliminary results. *Neuromodulation*. 2015; 18(4):255-60.
- 16.- Pompili M, Dominici G, Giordano G y cols. Electroconvulsive treatment during pregnancy: a systematic review. *Expert Rev Neurother*. 2014;14(12):1377-90.
- 17.- Kim DR, Snell JL, Ewing GC y cols. Neuromodulation and antenatal depression: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2015;11:975-82.
- 18.- Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L y cols. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Arch Womens Ment Health*. 2015;18(1):1-39.
- 19.- Ayad M, Costantine MM. Epidemiology of medications use in pregnancy. *Seminars in perinatology* 2015;39: 508-511.
- 20.- Bascoul C, Franchitto L, Parant O y cols. Psychotropes pendant la grossesse et l'allaitement: mise au point pratique. *Presse Med*. 2015; 44: 271-283.
- 21.- Vargesson N. Thalidomide-induced teratogenesis: history and mechanisms. *Birth Defects Res C Embryo Today*. 2015;105(2):140-56.
- 22.- Orueta Sánchez R, López Gil MJ. Manejo de fármacos durante el embarazo. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011;35:107-13.

- 23.- Wise LD. *Numeric Estimates of Teratogenic Severity from Embryo–Fetal Developmental Toxicity Studies. Birth Defects Research (Part B).* 2016; 107:60–70.
- 24.- Schumann J. *Teratogen Screening: State of the Art. Avicenna J Med Biotech* 2010; 2(3): 115-121.
- 25.-Meijer WM, Cornel MC, Dolk H y cols.; for the EUROCAT Working Group. *The potential of the European network of congenital anomaly registers (EUROCAT) for drug safety surveillance: a descriptive study. Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2006; 15: 675–82.
- 26.- Wemakor A, Casson K, Garne E y cols. *Selective serotonin reuptake inhibitor antidepressant use in first trimester pregnancy and risk of specific congenital anomalies: a European register-based study. Eur J Epidemiol.* 2015;30(11):1187-98.
- 27.- Gliklich RE, Dreyer NA, Leavy MB, editors. *Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User's Guide [Internet]. 3rd edition. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US) 2014.*
- 28.- Malm H, Sourander A, Gissler M y cols. *Pregnancy Complications Following Prenatal Exposure to SSRIs or Maternal Psychiatric Disorders: Results From Population-Based National Register Data. Am J Psychiatry.* 2015;172(12):1224-32.
- 29.- Charlton R, de Vries C. *Systematic overview of data sources for drug safety in pregnancy research Consultancy EMA/2010/29/CN. Disponible en: <http://www.fda.gov/scienceresearch/specialtopics/womenshealthresearch/ucm134848.htm>*
- 30.- Cole JA, Ephross SA, Cosmatos IS, Walker AM. *Paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2007; 16: 1075-85.
- 31.- Kallén BAJ, Olausson PO. *Maternal Use of Selective Serotonin Re-Uptake Inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2007; 79: 301–8.
- 32.- Schonfeld T, Schmid KK, Brown JS y cols. *A pregnancy testing policy for women enrolled in clinical trials. Ethics Hum Res.* 2013; 35(6):9–15.
- 33.- Gallego M, Delgado L, Campos MA y cols. *Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. Farm Hosp.* 2014; 38(4):364-378.
- 34.- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW y cols. *A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. JAMA.* 1994; 271(12): 146-50.
- 35.- Addis A, Sharabi S, Bonati M. *Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? Drug Saf.* 2000; 23(3):245-53.
- 36.- European Medicines Agency. *Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labeling. London 24 July 2008. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf)*
- 37.- Greene MF. *FDA drug labeling for pregnancy and lactation drug safety monitoring systems. Seminars in Perinatology.* 2015; 39: 520-523.
- 38.- *Content and Format of Labeling Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Published 12/04/2014. Available at: <http://www.fda.gov/OHRMS/DOCKETS/98fr/06-545.pdf>*
- 39.-Mosley JF II, Smith LL, Dezan MD. *An overview of upcoming changes in pregnancy and lactation labeling information. Pharmacy Practice.* 2015;13(2):605.
- 40.- Austin M-P, Highet N and the Guidelines Expert Advisory Committee *Clinical practice guidelines for depression and related disorders – anxiety, bipolar disorder and puerperal psychosis – in the perinatal period. A guideline for primary care health professionals. Melbourne: beyondblue: the national depression initiative. 2011*
- 41.- ACOG Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. *ACOG practice bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol.* 2008; 111: 1001-20.

### CAPÍTULO 2

#### Fisiología básica del embarazo y la lactancia y principales implicaciones de los tratamientos psicofarmacológicos

### 2.1. INTRODUCCIÓN

La gestación es un estado fisiológico especial y único de la vida, por la confluencia de dos seres vivos, madre y feto, lo que conlleva importantes implicaciones fisiológicas que se traducen por peculiaridades clínicas en general y terapéuticas en particular. El embarazo, pese a ser un estado fisiológico normal, se caracteriza por la presencia de múltiples cambios en la fisiología de la mujer que afectan a la farmacocinética de los medicamentos, lo que supone una especial preocupación porque ciertos medicamentos pueden alcanzar al feto y ser teratogénos. Se entiende por teratogenia todo proceso que da lugar a la producción de malformaciones congénitas en diversos estadios del desarrollo fetal. Hay que considerar que la evitación total del tratamiento farmacológico durante el embarazo no es posible ya que algunas embarazadas presentan patologías médicas que requieren un tratamiento continuo o episódico (asma, epilepsia, HTA, diabetes,...) o pueden desarrollar problemas médicos nuevos (depresión, migrañas, cefaleas, náuseas, vómitos...) que también obligan a recurrir al uso de medicamentos.

El hecho de que ciertos fármacos administrados durante el embarazo pueden resultar perjudiciales para el feto es uno de los problemas clásicos en el tratamiento médico, que tuvo una enorme trascendencia en los años 60 con la talidomida. Muchas de las embarazadas que tomaron este fármaco dieron a luz a niños con varios problemas teratogénicos graves. Si bien este es el caso más conocido, existen varios ejemplos de efectos teratogénicos que afectan a múltiples medicamentos<sup>1</sup>.

Por otra parte, además de los efectos directos de los fármacos sobre el feto, los medicamentos empleados para el control y/o curación de patologías maternas pueden provocar, de forma directa o indirecta, modificaciones fisiopatológicas en la madre que pueden traducirse por efectos adversos, en muchos casos importantes, sobre el feto. Pese a ello, hay que recordar que el empleo de medicamentos puede ser necesario, incluso en algún caso imprescindible, para una mejor evolución de la gestación. Además, los riesgos de una enfermedad no tratada, ya sea mental - como la depresión o las psicosis - o somática pueden ser superiores, tanto para la madre como para el feto, a los efectos secundarios del tratamiento. Durante el embarazo no debemos nunca olvidar buscar la mejor relación beneficio/riesgo del tratamiento farmacológico<sup>2</sup>.

El consumo de fármacos durante el embarazo es frecuente, ya sea por prescripción médica o por automedicación, siendo los analgésicos, antieméticos, vitaminas y antibióticos los fármacos más consumidos. Además, aproximadamente el 5% de las embarazadas tienen que continuar tomando algún medicamento por padecer alguna patología crónica (enfermedad psiquiátrica, diabetes, asma). En España, un estudio multicéntrico detectó que el 92,4% de las gestantes recibía algún medicamento en el embarazo y el 45% tres o más fármacos<sup>3</sup> y un estudio realizado por la OMS encontró que el 86% de las gestantes tomaba algún medicamento durante dicho periodo y que

el promedio de fármacos consumidos era de 2,9 por gestante. No obstante, las malformaciones congénitas de importancia acontecen en torno al 2-5% de embarazos, estando relacionadas con la toma de fármacos algo menos del 5% de las mismas<sup>4</sup>.

Por otra parte, la importancia de la lactancia materna, junto a la constante incorporación de nuevos medicamentos al mercado, pone de manifiesto la necesidad de disponer de un conocimiento actualizado de los efectos de los medicamentos sobre la lactancia y sobre el lactante, que sirva de ayuda en la toma de decisiones al instaurar tratamientos a madres lactantes.

## 2.2. NOCIONES BÁSICAS SOBRE EL DESARROLLO FETAL Y TERATOGENESIS

Conocer el desarrollo del feto es fundamental desde el punto de vista teratogénico, ya que la sensibilidad a los fármacos es muy variable dependiendo de la fase formativa del feto.

### *Desarrollo preimplantación*

La fecundación es un proceso continuo compuesto por diferentes etapas y periodos que dan lugar al cigoto y puede durar varias horas. En este proceso se pueden distinguir algunas de sus fases. El cigoto, al dividirse, da lugar a la mórula o agrupación de células pluripotentes (cada una de ellas podría dar lugar a otro cigoto). La mórula origina la blástula o blastocisto, esfera de células que envuelven una cavidad interna en la que hay un complejo material líquido. Este proceso dura entre 5 y 8 días. Hacia el séptimo día tras la fecundación, la blástula está diferenciada en una masa de células internas que dará lugar al embrión y el resto de células que se denomina citotrofoblasto o trofoectodermo que finalmente dará lugar a la placenta. En este momento el embrión está preparado para su posterior implantación, que se inicia aproximadamente entre el noveno y décimo día y que está finalizada a las dos semanas de la fecundación<sup>5</sup>.

En este periodo previo a la implantación, al no existir una diferenciación celular claramente definida en cuanto a órganos y tejidos, el riesgo de malformación se considera escaso ya que al tener las células una capacidad pluripotencial, las células que mueren por una exposición a agentes teratógenos pueden sustituirse por otras células. Sin embargo, si mueren o se dañan demasiadas células el embrión no podrá sobrevivir. Es lo que se ha dado en llamar la ley de “todo o nada”. Sin embargo, al menos en experimentos en roedores, en la fase de preimplantación algunos agentes mutagénicos pueden producir malformaciones, por lo que la regla “todo nada” en ocasiones podría no cumplirse<sup>6</sup>.

### *Desarrollo postimplantación*

Al final de la segunda semana el preembrión está implantado y se produce una interfase en el útero entre madre y feto que constituye la placenta y que se mantendrá hasta el momento del parto. La placenta se comporta como el pulmón, el intestino y el riñón del feto<sup>7</sup>. Tras la implantación se dan las condiciones mínimas indispensables para asegurar la posibilidad de crecimiento y desarrollo del embrión, por lo que se inicia la organogénesis aproximadamente el día 18, que comienza la formación de la estructura inicial del sistema nervioso, hasta aproximadamente el día 60 desde la fecundación. Al final

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

de la octava semana, el tubo neural está claramente diferenciado y al embrión se le denomina feto, que mide entre 25 y 30 mm, para alcanzar hacia las doce semanas un tamaño aproximado de 70 a 80 mm. Esta fase de organogénesis es el periodo de mayor susceptibilidad teratogénica ya que en esta etapa se produce un rápido crecimiento, proliferación y migración celular, dando lugar a la formación de los tejidos y órganos. Las células embrionarias no son ya pluripotenciales, por lo que cualquier alteración en una línea u órgano no pueden ser subsanadas por otras células. Durante estos procesos pueden interactuar toxas, incluidos fármacos, con posibles efectos teratogénicos en el embrión y posteriormente en el feto. En esta etapa se presentan las anomalías congénitas más graves y cada tejido, órgano y sistema tiene un período crítico durante el cual puede alterarse su desarrollo. Durante la organogénesis se puede causar un retraso del desarrollo del SNC que puede no ser aparente hasta bien entrada la niñez<sup>8</sup>.

Tras la organogénesis se inicia un periodo de diferenciación y crecimiento tisular y orgánico que engloba hasta la semana 32. Durante esta fase, el riesgo malformativo es menor, pero no se excluye la posibilidad de que aparezcan anomalías funcionales como la HPPRN descrita con los ISRS<sup>8</sup>.

Tras el nacimiento, pueden objetivarse tanto fenómenos inmediatos y reversibles, como el síndrome de abstinencia a BDZs o el síndrome de discontinuación de ADs, como otros de presentación más tardía, entre los que figuran las anomalías del desarrollo psicomotor asociadas a la exposición intrauterina a algunos antiepilépticos. En general se admite que los fármacos son más peligrosos en el primer trimestre y en el periodo embrionario, pero el riesgo de teratogenicidad en el sentido amplio existe durante toda la gestación (Ver Tabla 2.1):

**TABLA 2.1: TERATOGENESIS Y PERIODOS DEL EMBARAZO** <sup>8,9</sup>

<b>FASE DEL EMBARAZO</b>	<b>CARACTERÍSTICAS</b>
Periodo preimplantación (5° al 8° día)	Fase silente del todo o nada (muerte embrión o implantación normal). Células pluripotenciales.
Organogénesis (18° al 60° día)	Puede desconocerse el embarazo. Cierre del tubo neural antes del test positivo. Periodo de máxima susceptibilidad Malformaciones. Abortos precoces. Retraso del crecimiento fetal.
Periodo de diferenciación y crecimiento tisular y orgánico (10 <sup>a</sup> a 32 <sup>a</sup> semana)	Menor riesgo malformativo. Problemas funcionales (ISRS: Hipertensión pulmonar).
Periodo peri/postnatal	Fenómenos inmediatos (S. perinatal; Abstinencia). Fenómenos tardíos (Anomalías desarrollo psicomotor).

### 2.3. EMBARAZO Y MODIFICACIONES FARMACOCINÉTICAS

Durante la etapa gestacional en la mujer se producen cambios anatómicos y fisiológicos de importancia en casi todos los órganos y sistemas del organismo. Estos cambios deben tener consecuencias significativas en las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los medicamentos usados en las embarazadas que pueden afectar al feto, aunque la información disponible en este sentido es muy poca. En efecto, la información reglada sobre estos procesos es escasa ya que las mujeres embarazadas se excluyen activamente de los ensayos clínicos para el desarrollo de nuevos medicamentos y si durante el estudio ocurre el embarazo, el procedimiento habitual es discontinuar el tratamiento y excluir a la embarazada del estudio. En consecuencia, en el momento de la comercialización inicial del fármaco, con la excepción de productos desarrollados para el tratamiento de condiciones específicas para el embarazo (por ejemplo, oxitócicos), es muy raro disponer de datos humanos sobre la dosificación y pautas de administración más adecuadas durante la gestación. Incluso tras varios años de comercialización del producto, los datos farmacocinéticos específicos en la embarazada no se suelen diferenciar de los existentes en la comercialización inicial<sup>2,8,9</sup>.

La extrapolación de los datos farmacocinéticos de los estudios realizados en adultos no gestantes no consideran el impacto de los numerosos cambios fisiológicos que ocurren durante el embarazo, por lo que las pautas posológicas apropiadas en el embarazo no son generalmente compatibles con una comprensión completa de las alteraciones farmacocinéticas ocurridas en el embarazo. En ausencia de datos, las dosis usuales en que se prescriben en las mujeres embarazadas son las mismas que en adultas sin embarazo, por lo que esa dosificación puede ser insuficiente o en otros casos excesiva. La mayoría de los cambios fisiológicos se manifiesta durante el primer trimestre y alcanzan su máximo durante el segundo trimestre del embarazo. Después del parto se vuelve de forma temporalmente variable a los valores basales<sup>8</sup>.

Entre los cambios fisiológicos adaptativos gestacionales observados en la mujer se observan un aumento del volumen plasmático, disminución de la unión a proteínas plasmáticas y el aumento del filtrado glomerular, entre otros, que, además de influir en el curso y evolución de los procesos padecidos en dicho periodo, interfieren y modifican la farmacocinética de los medicamentos empleados, pudiendo influir tanto en su eficacia como en su seguridad. Estos cambios fisiológicos pueden modificar la farmacocinética en las distintas fases de la misma, desde la absorción del fármaco hasta la eliminación del mismo. En la tabla 2.2 se recogen los cambios fisiológicos principales de esta etapa y su repercusión. Los cambios tienden a producirse de forma gradual a lo largo del embarazo, siendo más intensos en el último trimestre del mismo y desapareciendo pocas semanas después del parto<sup>10</sup>.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

**TABLA 2.2: TERATOGÉNESIS Y PERIODOS DEL EMBARAZO** <sup>8,9</sup>

<b>ETAPA FARMACOCINÉTICA</b>	<b>CAMBIOS FISIOLÓGICOS</b>	<b>EFFECTO FARMACOCINÉTICO</b>
Absorción	Enlentecimiento del vaciado gástrico. Disminución motilidad gastrointestinal. Aumento del flujo sanguíneo intestinal.	Ligero retraso en la absorción. Aumento de la absorción.
Distribución	Aumento del agua corporal total. Disminución de la albúmina plasmática. Disminución de la unión a proteínas.	Aumento de la forma activa del medicamento. Aumento volumen distribución.
Metabolismo	Aumento actividad enzimas microsomiales. Disminución actividad sistema oxidadas.	Modificación de los requerimientos necesarios.
Eliminación	Aumento del filtrado glomerular.	Aumento aclaración renal.

Los cambios farmacocinéticos durante el embarazo deben considerarse en el contexto de una unidad integrada de múltiples compartimentos: madre-placenta-membranas-líquido amniótico-feto. Cada uno tiene funciones propias, con características genéticas o celulares y controles diferentes. Las fisiologías materna y fetal pueden ejercer una influencia compleja sobre la biodisponibilidad de un fármaco y, por lo tanto, sobre la respuesta a la terapia.

### **Absorción:**<sup>11,12</sup>

Existen estudios que ponen de manifiesto modificaciones en la absorción de medicamentos por vía oral ya que el aumento de progesterona en la embarazada produce un enlentecimiento del tránsito intestinal, vómitos o aumento de moco gástrico. Sin embargo, estos cambios en la absorción durante el embarazo tienen un mínimo efecto sobre la biodisponibilidad y sobre el efecto terapéutico de la mayoría de los fármacos administrados por vía oral, especialmente con dosis repetidas<sup>11</sup>. No obstante, sería recomendable intentar evitar fármacos como los ISRS que, al provocar

vómitos, pueden condicionar la absorción digestiva de otros fármacos<sup>12</sup>. Los fármacos que se administren por vía intramuscular se absorberán más rápidamente, debido a la vasodilatación gravídica, aunque existe muy poca información sobre los cambios en la absorción de fármacos por otras vías de administración parenterales durante el embarazo<sup>11</sup>.

### ***Distribución:***<sup>11;13</sup>

La distribución de los fármacos 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, 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<sup>13</sup>.

En el embarazo aumenta la volemia y el agua extravascular (útero, mamas, edema generalizado), con un incremento total del volumen hídrico, que se sitúa en torno a los ocho litros, lo que se traduce en un aumento del gasto cardiaco. Al mismo tiempo, se reduce la concentración de albúmina, principal proteína a la que se unen los fármacos. Esta reducción se debe a varios factores, como la mera dilución por incremento del volumen plasmático, el aumento del catabolismo proteico y, sobre todo, la reducción de la síntesis de albúmina. Igualmente, en el embarazo se produce un aumento de la grasa corporal en torno a los 4 kg. Todas estas modificaciones conducen a un incremento en el volumen aparente de distribución, tanto de fármacos hidrosolubles como liposolubles. Los fármacos hidrofílicos, tienen una dilución aparente que se refleja en una menor  $C_{max}$ <sup>11</sup>.

A su vez, la menor concentración de albúmina acarrea un incremento de la fracción libre de los fármacos. Por último, el aumento del tejido adiposo hace que sea mayor también el VD de los fármacos lipofílicos. Por lo general, estos cambios no suelen tener gran trascendencia clínica. Por otra parte, se produce un incremento en el gasto cardiaco, el flujo sanguíneo renal y la filtración glomerular que conduce a un aumento en el aclaramiento renal (Tabla 2.2)<sup>11;13</sup>.

### ***Metabolismo:***<sup>11;14;15;16;17</sup>

A nivel hepático, se presenta un metabolismo que está globalmente acelerado durante el embarazo<sup>11;14</sup> por estímulo estrogénico, aunque el efecto hormonal sobre las distintas isoenzimas del citocromo P450, vía de transformación de muchos fármacos, es muy variable (Tabla 2.3).

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

**TABLA 2.3: CAMBIOS METABÓLICOS INDUCIDOS POR EL EMBARAZO**<sup>11;14;15;16;17</sup>

<b>Sistema enzimático</b>	<b>Cambio producido durante el embarazo</b>	<b>Ejemplos de fármacos afectados</b>
CYP3A4	Aumento	Gliburida, nifedipino, indinavir
CYP2D6	Aumento	Paroxetina, duloxetina, fluoxetina, citalopram, Metoprolol, dextrometorfano,
CYP2C9	Aumento	Fenitoina, fluoxetina, Gliburida, AINEs,
CYP2C19	Disminución	Citalopram, diazepam, Gliburida, propranolol, omeprazol, pantoprazol,
CYP1A2	Disminución	Clozapina, olanzapina, ciclobenzaprina, ondansetron, teofilina
UGT1A4	Aumento	Lamotrigina
UGT1A1/9	Aumento	Paracetamol

La actividad del CYP1A2 está reducida, lo que puede dar lugar a una potenciación de la acción de fármacos que, como la olanzapina, son metabolizados por esta isoenzima. En cambio, aumenta la actividad de la CYP3A4, lo que podría reducir la efectividad de los muchos psicofármacos en cuyo metabolismo participa<sup>15</sup>. La actividad de la enzima CYP2D6 del citocromo P450 aumenta durante el embarazo en todas las mujeres, excepto en las que pertenecen genéticamente al grupo de metabolizadores CYP2D6 lentos<sup>16</sup>. 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<sup>17</sup>. Por otra parte, la tendencia a la colestasis reduce la excreción biliar de los fármacos conjugados.

### **Eliminación:**

La fisiología renal, quizá sea la primera en modificarse durante el embarazo (Tabla 2.4). El flujo sanguíneo renal aumenta desde fases tempranas del embarazo, llegando a alcanzar incrementos de hasta el 60 al 80%. En paralelo se produce un aumento de la tasa de filtración glomerular de hasta el 50%. Estos cambios favorecen la

eliminación de los fármacos que son excretados directamente por vía renal, como el amisulpride, reduciéndose discretamente sus niveles plasmáticos. Al principio ocurre una vasodilatación sistémica, probablemente asociada a los efectos hormonales de la progesterona, con 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 al 80%, comparado con valores previos al embarazo<sup>18</sup> lo cual influye en la eliminación de los fármacos. La excreción de proteínas y de albúmina también aumenta en la orina, relacionada con el aumento de la TFG y a los cambios en la selectividad de la carga de la membrana glomerular. El sodio tiende a retenerse en la gestación y 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<sup>19</sup>.

**TABLA 2.4: CAMBIOS FISIOLÓGICOS INDUCIDOS POR EL EMBARAZO<sup>11,14</sup>**

Sistema	Parámetro	No embarazada	Embarazada
Cardiovascular	Gasto cardiaco [L/min]	4.0	6.0
	Frecuencia cardiaca [latidos/min]	70	90
	Volumen cardiaco [mL]	65	85
	Volumen plasmático [L]	2.6	3.5
Respiratorio	Capacidad pulmonar total [mL]	4225	4080
	Volumen residual [mL]	965	770
	Volumen tidal [mL]	485	680
Hígado	Flujo sanguíneo en la vena portal [L/min]	1.25	1.92
	Flujo sanguíneo arteria hepática [L/min]	0.57	1.06 <sup>a</sup>
Renal	Tasa de filtración glomerular [mL/min]	97	144
	Creatinina sérica [mg/dL]	0.7	0.5

### 2.4. LA PLACENTA INTERCAMBIO MATERNO-FETAL Y FARMACOCINÉTICA EN EL FETO

La placenta, que es de origen embrionario, se define como la fusión de las membranas fetales con la mucosa uterina con el fin de permitir el intercambio materno-fetal de nutrientes, gases y sustratos esenciales para el crecimiento y desarrollo embrionario. El desarrollo placentario comienza al día 6 ó 7 tras la concepción produciéndose la invasión del endometrio por el blastocisto. La placenta tiene funciones fundamentales: participa en la nutrición del feto así como en la regulación de su crecimiento y de su metabolismo, permite el paso de gases, y tiene una actividad endocrina importante.

La barrera placentaria humana está formada por un epitelio singular llamado sincitiotrofoblasto cuya membrana apical está en contacto directo con la sangre materna y la membrana basal está en contacto con la circulación fetal a través de los vasos umbilicales de las vellosidades placentarias. El sincitiotrofoblasto representa la barrera limitante de la velocidad de transferencia transplacentaria para la mayoría de las sustancias. A medida que avanza el embarazo, disminuye el espesor de la barrera placentaria humana, debido principalmente a la desaparición parcial del citotrofoblasto<sup>20</sup>, pasando de 25 mm al inicio de la gestación hasta aproximadamente 2 mm al término de la misma, lo que hace suponer que existen cambios en la transferencia de compuestos durante todo el embarazo<sup>21</sup>. La circulación fetal intraplacentaria no está completamente establecida hasta el final de la quinta semana, mientras que una circulación placentaria maternofetal completa no se establece hasta alrededor de la décima semana de embarazo. De hecho, antes de que esta circulación placentaria se establezca, las sustancias presentes en la sangre materna pasan al embrión por difusión a través del fluido extracelular<sup>17</sup>.

La función de la placenta varía durante el período gestacional. En el inicio del embarazo, la función principal de la placenta es mediar la implantación del embrión en el útero y producir hormonas que controlen el fin de los ciclos ováricos. Después de la implantación, la placenta es responsable del intercambio transplacentario bidireccional de la mayor parte de sustancias entre la circulación materna y fetal, incluyendo oxígeno, dióxido de carbono, agua y todos los nutrientes necesarios para el desarrollo del feto. La placenta, por consiguiente, es un órgano esencial en el embarazo dado que, como se ha señalado, es el pulmón, el intestino y el riñón del feto<sup>7</sup>. La transferencia transplacentaria de sustancias es bidireccional de la madre al feto o del feto a la madre<sup>20</sup>.

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<sup>22</sup>. Los fármacos con bajo peso molecular (<500 g/mol) difunden libremente a través de la placenta; los que tienen mayor peso (entre 500-1000 g/mol) tienen más dificultades para cruzar la placenta, mientras que los de alto peso molecular (>1000 g/mol) no cruzan la membrana placentaria. El paso de los fármacos a través de la placenta aumenta en el tercer trimestre gracias al aumento del

flujo sanguíneo placentario, a la disminución del espesor y a la mayor superficie de la placenta<sup>1</sup>.

**Mecanismos de transporte transplacentario:**<sup>23;24;25;26</sup>

– *Difusión simple:*

Sigue las leyes que tratan de igualar la concentración de sustancias a uno y otro lado de la membrana (ley de Fick). La velocidad de transferencia está en función del tamaño molecular y de la hidrosolubilidad. Representa el principal mecanismo para los gases, agua y electrólitos<sup>24</sup>.

– *Difusión facilitada:*

Similar al anterior pero las tasas de transferencia son más elevadas de lo previsto, pudiendo existir competitividad entre productos de estructura química parecida. Por este mecanismo pasa la glucosa de madre al feto y los lactatos de feto a madre. Sin embargo, solo unos pocos fármacos emplean este mecanismo para atravesar la placenta.

– *Transporte activo:*

Requiere un gasto energético suministrado por el ATP (Adenosín trifosfato), pudiéndose realizar a contracorriente de las concentraciones relativas. Existen transportadores de eflujo que son utilizados por cationes, vitaminas hidrosolubles y aminoácidos. Estos transportadores son la glicoproteína-P (P-gp), la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP) y las proteínas de resistencia a multifármacos (MRPs). Estos transportadores se expresan en la superficie apical de los sincitiotrofoblasto, teniendo un efecto protector ya que disminuyen la concentración de los sustratos en las células. Sin embargo, un transportador de eflujo expresado en la superficie basolateral puede tener un efecto totalmente contrario al aumentar la concentración de sustratos en el feto<sup>25</sup>. La expresión de estos transportadores disminuye según avanza la gestación. Así, la P-gp disminuye en el feto a término, dejándole desprotegido frente a fármacos potencialmente teratogénicos de uso frecuente en mujeres embarazadas, como los ISRS, corticoides, antirretrovirales, etc<sup>26</sup>.

La mayoría de las interacciones farmacológicas actualmente reportadas en la placenta se centran fundamentalmente en la P-gp y, puesto que su expresión disminuye a lo largo del embarazo, las consecuencias de su inhibición pueden ser mayores en las primeras fases de la gestación, durante la organogénesis fetal, que al final del embarazo<sup>27</sup>.

Los Transportadores de serotonina (5HT) y de noradrenalina (NA) también se expresan en la superficie apical y regulan las concentraciones extracelulares de monoaminas<sup>26</sup>. Algunos ISRS son sustratos de alta afinidad de la P-gp y tanto la sertralina, como fluoxetina y paroxetina, han demostrado ser inhibidores competitivos potentes de esta proteína transportadora. Por ello la administración de alguno de estos ISRS durante el embarazo puede anular la barrera placentaria de la P-gp lo que provocaría la acumulación de los ISRS en el feto. Pese a que una relación directa entre la inhibición de P-gp placentaria por los ISRS y efectos teratogénicos debe

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

determinarse, este mecanismo podría contribuir a la toxicidad fetal observada con estos ADs, como el aumento de la prematuridad, bajo peso al nacer, aumento de la incidencia de malformaciones, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (HPPRN) y síndrome conductual neonatal<sup>28</sup>.

Por otra parte, la existencia de variaciones genéticas en los transportadores puede alterar significativamente su función y determinar la susceptibilidad de un feto a los medicamentos administrados a la madre<sup>26</sup>.

### – *Pinocitosis y fagocitosis:*

Consiste en la absorción de gotas microscópicas del plasma materno por la célula de la membrana placentaria. Por este mecanismo pueden atravesar la barrera placentaria moléculas de gran tamaño, este medio de transporte es utilizado habitualmente por lipoproteínas y fosfolípidos (ejemplo: anticuerpos como la IgG) y el paso es lento<sup>25,26</sup>.

Además, puede existir a través de la barrera placentaria un paso directo de elementos corpusculares por soluciones de continuidad en la membrana como sucede habitualmente con el paso de hematíes<sup>25,26</sup>.

### ***Características fisiológicas del feto que influyen en el paso placentario de fármacos:***

La mayor parte de los fármacos y otras sustancias del plasma materno atraviesan la placenta y se encuentran en el plasma fetal. En líneas generales se puede señalar que existen distintos grupos de sustancias que pueden atravesar la barrera placentaria. Así las pertenecientes al grupo 1 que son sustancias relacionadas con el mantenimiento de la vida fetal y de la homeostasis bioquímica, que pasan a través de difusión rápida e incluye electrolitos, agua y gases respiratorios el intercambio se mide en mg/segundo. Las que pertenecen al Grupo 2 son sustancias que intervienen en la nutrición fetal y pasan a través de difusión facilitada o transporte activo, destacando la glucosa, aminoácidos y vitaminas. Esta transferencia se mide en mg/minuto. Además existen sustancias que se engloban dentro del grupo 3 que participan en el crecimiento fetal y el mantenimiento de la gestación, como las hormonas esteroideas y polipeptídicas que atraviesan la barrera placentaria por difusión lenta, midiéndose en mg/hora. Existen sustancias con relevancia inmunológica que pasan por pinocitosis, que se encuadran dentro del Grupo 4, siendo además utilizada esta vía por hematíes y proteínas plasmáticas <sup>25,26</sup>.

La mayoría lo hacen por un mecanismo de difusión simple, como los productos lipofílicos y los no ionizados que pasan al feto con más facilidad, aunque también pueden utilizar otros mecanismos como el transporte activo o la pinocitosis. La barrera placentaria es especialmente permeable a sustancias liposolubles, de bajo peso molecular, de escasa ionización a pH fisiológico y con escasa unión a proteínas plasmáticas. El paso del fármaco a través de la placenta también se ve influenciado por las características de la misma y por el flujo sanguíneo placentario. Además, el feto puede ingerir el fármaco o sus metabolitos a través de la deglución de las sustancias existentes

en el líquido amniótico. A medida que avanza el embarazo, el adelgazamiento de la membrana placentaria facilita el paso de fármacos<sup>21</sup>. 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.

La distribución de un fármaco en el feto constituye un factor determinante en el grado de exposición fetal y es en gran parte regulado por variaciones en el pH y en la unión a proteínas. Al inicio del embarazo, el pH intracelular en el feto es mayor que en la madre, lo cual facilita el secuestro de ácidos débiles y la acumulación potencial de fármacos ácidos en los tejidos fetales, como sucede con el VPA. Conforme avanza la edad gestacional, el pH intracelular fetal se hace más ácido y atrapa fundamentalmente a bases débiles como el verapamilo<sup>29</sup>.

Durante el embarazo también pueden ocurrir variaciones en la unión a proteínas fetales. La concentración de la glucoproteína ácida-alfa1 la cual une fármacos lipofílicos ácidos, disminuye en el feto en relación con la madre a lo largo del embarazo, siendo insignificante a las 16 semanas de gestación y correspondiendo a un tercio de la concentración materna al momento del parto. La albúmina, la cual se une a fármacos ácidos lipofílicos, está presente desde las semanas 12 a 15 de gestación, no obstante las concentraciones maternas superan en 3 a 4 veces las fetales. Sin embargo, conforme transcurre el embarazo, las concentraciones fetales de albúmina se incrementan en comparación con las maternas y a término son aproximadamente un 20% mayores que las concentraciones maternas<sup>30</sup>.

Se considera que todos los psicofármacos que tienen características que les permiten atravesar la barrera hematoencefálica, también atraviesan la placenta, pero la exposición del feto varía en intensidad. Schatzberg agrupa las tasas de transferencia placentaria en tres categorías<sup>31</sup>: Tipo I o transferencia completa: en el que las concentraciones de los fármacos se equilibran rápidamente entre los compartimientos materno y fetal; Tipo II o transferencia excesiva: las concentraciones fetales son superiores a las maternas y Tipo III o transferencia incompleta: las concentraciones fetales son inferiores a las maternas.

Las características fisiológicas del feto influyen en la distribución de los fármacos. Así, en el feto existe un alto volumen de agua corporal total, siendo el 94% del peso en el feto de 10 semanas de gestación y el 75% del recién nacido a término<sup>13</sup>. La relación es muy diferente a la observada en el adulto, ya que en el feto hay un mayor porcentaje para el líquido extracelular, un 53%, que para el líquido intracelular, 47%. 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. El conjunto de estos factores constituyen una combinación para potenciar los efectos de medicamentos exógenos sobre el SNC<sup>31</sup>.

Los fármacos son eliminados del feto por tres mecanismos<sup>32</sup>: Metabolismo, excreción urinaria y difusión hacia la madre (retrograda). Los sistemas enzimáticos fetales destinados a la biotransformación se detectan desde las semanas 5 a 8 de gestación y

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

su actividad se incrementa hasta las semanas 12 a 14, cuando alcanza alrededor del 30% de la actividad del adulto. El sistema enzimático hepático no es comparable al del adulto hasta el primer año de vida posnatal<sup>17</sup>. 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 los fármacos son impredecibles<sup>32</sup>.

El primer sistema que se expresa es el citocromo P450; más activo en la glándula adrenal fetal que en el hígado y también está presente en el riñón e intestino. Las monooxigenasas están compuestas de un conjunto de formas inducibles y puede dividirse en dos grupos principales de acuerdo a las sustancias que inducen su actividad: fenobarbital o hidrocarburos aromáticos policíclicos<sup>33</sup>. La alcohol deshidrogenasa se expresa durante las primeras seis semanas de gestación<sup>34</sup>. Los fetos humanos generalmente tienen bien desarrolladas la actividad enzimática de conjugación, excepto la glucuroconjugación, la cual continúa baja incluso después del parto a término. El metabolismo fetal puede generar intermediarios tóxicos indicando la participación del feto y de su estructura genética como factores en la susceptibilidad al desarrollo de toxicidad<sup>34</sup>.

La presencia de fármacos en los líquidos fetales y amniótico resulta de su paso a través de la orina, la cual se excreta dentro del líquido amniótico, por transferencia a través de la piel fetal o por transporte directo desde la madre a las membranas corioalantoicas. La segunda forma de eliminación es la renal, siendo excretados al líquido 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<sup>14</sup>. Otro fenómeno que interviene en la acumulación 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<sup>35</sup>.

### 2.5. FÁRMACOS Y LACTANCIA

Durante el tratamiento farmacológico en el postparto es necesario evaluar cual es la alternativa más segura si la mujer está lactando. En ocasiones, se somete al lactante a riesgos por la lactación pero en otras se priva al recién nacido de la lactancia materna, por recibir la madre medicamentos que no tienen ningún efecto sobre el neonato. Puesto que la lactancia no es sólo una fuente de nutrición, sino también supone una serie de beneficios sobre la salud de madre y niño, es importante tomar una medida adecuada sobre cómo y cuándo proceder a la misma. De hecho, la principal causa por la que se acepta o rechaza la lactación se debe al fármaco que está recibiendo la madre<sup>36</sup>.

Sin embargo, hemos de reconocer que la literatura científica sobre los efectos de los fármacos en la lactancia materna es escasa y en gran parte se limita a reportes y pequeñas series de casos. Esto complica la evaluación del riesgo en cualquier caso

particular. También es importante tener en cuenta que la presencia de fármacos en la leche es un proceso variable en el que intervienen las características fisicoquímicas del fármaco, la fisiología materna y el patrón de lactancia<sup>37</sup>.

### ***Anatomo-fisiología de la lactogénesis:***

Las glándulas mamarias son glándulas sudoríparas altamente modificadas y especializadas. La mama se compone de tejido glandular secretorio y de tejido adiposo, junto con una red de tejido conectivo, los ligamentos de Cooper, que constituyen su principal sistema de sustentación. El desarrollo y el aspecto histológico de la mama sufren durante la vida importantes variaciones relacionadas principalmente con influjos hormonales. Las hormonas más involucradas en este proceso son los estrógenos, que promueven el crecimiento y desarrollo del sistema ductal, la progesterona que estimula el crecimiento lobulillar, y la prolactina, que es necesaria para ambos procesos. Durante la pubertad y debido al influjo de hormonas ováricas e hipotalámicas se produce el desarrollo de la mama adulta. El tejido secretor se concentra en la región apical de la mama, especialmente bajo la región areolar y el pezón, siendo menos abundante en las zonas laterales. Durante la edad reproductiva la mama presenta cambios muy notables entre su estructura en reposo y la que presenta durante los periodos de gestación y lactancia. Tras la menopausia la mama sufre importantes cambios involutivos<sup>38</sup>.

La leche es sintetizada en el tejido tubuloalveolar de la mama y es expulsada hacia los alvéolos donde las células mioepiteliales contráctiles que los rodean envían la leche hacia el sistema de conductos. Los componentes naturales más importantes de la leche son proteínas, carbohidratos y grasas. La glándula mamaria alcanza su capacidad funcional gracias al efecto combinado de estrógenos y progesterona y la secreción de leche es regulada por la hormona foliculoestimulante y la hormona luteinizante. Hacia el final del embarazo, comienza lentamente la producción de leche bajo la influencia de la prolactina, que hace que las células alveolares alcancen su máximo potencial secretorio. Cuando el recién nacido comienza a mamar, se libera oxitocina que provoca la contracción de las células mioepiteliales y se establece el “reflejo de bajada de la leche”<sup>39</sup>. Esta etapa de diferenciación que habilita al epitelio para la secreción de leche se denomina lactogénesis I. En este momento la glándula mamaria produce un líquido rico en proteínas, sobre todo anticuerpos, cuya composición es próxima a la del plasma sanguíneo y que contiene gran cantidad de IgA y lactoferrina, al que se le denomina calostro<sup>40</sup>. Tras el parto se produce una copiosa cantidad de leche, en respuesta a una bajada en los niveles de progesterona, que se conoce con el nombre de lactogénesis II. Al cabo de varios meses de lactancia, tanto si continúa la lactancia materna exclusiva como si se introducen otros alimentos, la capacidad secretora del pecho disminuye<sup>41</sup>.

### ***Excreción de fármacos por la leche materna:***

A pesar que prácticamente todos los fármacos se transfieren, en mayor o menor medida a la leche, la mayoría de medicamentos no crean problemas para la lactancia materna. De hecho, la cantidad de medicamento que pasa a la leche suele ser pequeña,

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

por lo que generalmente es poco probable que cause un efecto adverso en el lactante y generalmente no es necesario suspender la lactancia materna. De hecho, son pocos los medicamentos, como la amiodarona, iodo, derivados ergóticos, anticancerígenos, retinoides – y entre los psicofármacos el litio –, con los que se aconseja suspender por completo la medicación en la madre, o bien el cese de la lactancia materna<sup>42</sup>.

De todos modos, el neonato y el lactante pequeño, menores de tres meses, son particularmente susceptibles a los efectos de los fármacos presentes en la leche ya que tienen bajo peso, riñones e hígados inmaduros y su capacidad de eliminar medicamentos es inferior a la de su madre, por lo que se puede producir un fenómeno de acumulación. Estos hechos hacen al niño más vulnerable por lo que la vigilancia es necesaria en todo lactante. Además, la toxicidad inicial puede quedar enmascarada por la falta de síntomas o por la dificultad de interpretar un comportamiento de queja inespecífica en los lactantes. Además, los fármacos que afectan al SNC de los niños, que son los que contribuyen en mayor medida a los efectos adversos en el infante<sup>36</sup>, pueden dificultar la manifestación de los mismos.

Existen diversos factores que pueden influir en el paso de los fármacos a la leche materna. El mecanismo más habitual de transferencia de los fármacos desde el plasma a la leche es la difusión simple, pero también pueden atravesar la barrera mediante transportadores, pinocitosis y pinocitosis inversa<sup>43</sup>. La difusión pasiva depende y guarda una buena correlación con la concentración plasmática materna del fármaco, con su mayor liposolubilidad, con un menor peso molecular y con una baja unión a las proteínas plasmáticas<sup>36</sup>. En los primeros días, la barrera es más permeable, por lo que los fármacos pueden traspasarla con mayor facilidad. Puesto que la concentración plasmática materna es afectada por la distribución del fármaco por los diferentes tejidos, los fármacos con un alto volumen de distribución tienen una menor concentración plasmática y por tanto una menor concentración en la leche, tal y como sucede por ejemplo con la sertralina<sup>42</sup>.

Por otra parte, la unión a la albumina plasmática retiene al fármaco en el torrente circulatorio por lo que los fármacos con alta unión a la misma (>80%), por ejemplo el haloperidol, el midazolam y la mayoría de los ISRS como la sertralina, que se une en un 98% a la albumina, pasaran menos a la leche. Por el contrario, los que se unen a la proteína plasmática en menor medida, como por ejemplo la venlafaxina (30% de unión) tendrá una alta presencia en la leche<sup>44</sup>.

El tamaño de la molécula influye en el paso de los fármacos y sustancias a la leche. Una gran mayoría de fármacos y otras moléculas, incluyendo alcohol, nicotina y cafeína, son lo suficientemente pequeñas como para entrar en la leche. Sin embargo, existen fármacos que por su alto peso molecular, como las heparinas y la insulina, no pasan a la leche<sup>42</sup>.

Por otra parte, puesto que el pH de la leche es ligeramente más ácido (pH 7.2) que el de la sangre (pH 7.4), los fármacos que sean bases débiles, como los opioides, oxycodona y codeína, al estar ionizados, pasarán más rápidamente a la leche y tenderán a acumularse en la misma, por un fenómeno de atrapamiento iónico. Por el contrario, los ácidos orgánicos débiles como la penicilina tienden a ser ionizada y se mantiene

en el plasma materno<sup>45</sup>.

Además, los fármacos más liposolubles, como el citalopram, pueden tener una secreción conjunta por disolución en las gotitas de grasa de la leche. El calostro contiene menos grasa que la leche definitiva por lo que en esta la concentración del fármaco liposoluble será mayor. Pese a ello, si el citalopram ha sido eficaz en el tratamiento materno, su paso a la leche no sería una indicación para cambiar de medicamento y bastaría con controlar la somnolencia infantil<sup>46</sup>.

Finalmente señalar que en las metabolizadoras ultrarrápidas del citocromo CYP450-2D6 hacen que la codeína se convierta en morfina en cantidades importantes y su paso a la leche puede provocar una depresión central grave, incluso letal, del lactante<sup>42</sup>.

El Cociente Leche-Plasma (CLP) refleja la capacidad de los fármacos libres de pasar la barrera hematomamaria y por tanto pasar a la leche y llegar al lactante. El CLP de los fármacos muy liposolubles es de 1, lo que implica que pueden alcanzar concentraciones en leche similares a las del plasma. Así, el topiramato tiene un CLP de 1,2 lo que indica altas concentraciones en la leche, mientras que el VPA tiene un CLP de tan solo 0,42, indicativo de baja concentración en leche<sup>47</sup>. Los productos hidrosolubles, los de bajo peso molecular, los que se unen poco a las proteínas plasmáticas y los ácidos y bases débiles tienen un CLP alto y llegan bien a la leche materna. Contrariamente, los productos con un alto VD, o que se unen en una proporción elevada a las proteínas plasmáticas, con un CLP bajo, apenas pasan a la leche. No obstante, el CLP es un parámetro potencialmente engañoso, ya que no aporta información sobre la dosis o la concentración total del fármaco aportado por la leche materna. Así, aunque un CLP menor de 1 pueda parecer seguro, puede no serlo si el producto alcanza concentraciones altas en el plasma materno que impliquen que una cantidad importante pase a la leche y al lactante. A la inversa, un CLP mayor de 1 puede no tener gran trascendencia si las concentraciones alcanzadas por el fármaco en sangre materna son bajas<sup>43</sup>.

Otro parámetro de interés es la Dosis Relativa Pediátrica (DRP), que relaciona la cantidad de fármaco que llega al lactante con la que recibe la madre en su tratamiento. La DRP se calcula dividiendo la dosis del fármaco en leche (mg/kg/día) por la dosis diaria administrada a la madre cada día. Como se ha señalado, la mayor parte de los fármacos pasan en pequeña proporción a la leche y no superan una DRP del 4% (por ejemplo, sertralina: 0,3%-0,5%; gabapentina: 1-4%; topiramato: 0,2%; VPA: 2%; venlafaxina: 6,4%)<sup>47</sup>, por lo que pueden considerarse, por lo general, seguros. Algunos autores apuntan que determinados fármacos también pueden ser seguros con DRP por encima del 10%. No obstante, la posibilidad de reacciones idiosincrásicas, no relacionadas con la dosis, no puede nunca descartarse<sup>42,48</sup>.

A pesar de las bajas DRP alcanzadas, deben tenerse en cuenta otras circunstancias que podrían aumentar la toxicidad. En primer lugar, la barrera hematoencefálica del lactante es inmadura, por lo que los fármacos pueden pasar al cerebro en cantidades importantes. Por otra parte, los productos con rápida absorción oral, por lo que tienen una concentración máxima (Cmax.) elevada y un tiempo para alcanzarla (Tmax.) reducido, pueden alcanzar concentraciones muy altas en plasma ("picos")

y por consiguiente en la leche, pudiendo producir toxicidad, aunque la DRP total se mantenga baja. En estos casos, se recomienda a la madre dar la toma antes de ingerir el producto<sup>43</sup>. Los fármacos con una vida media prolongada o metabolitos activos pueden ser peligrosos para el lactante, ya que la inmadurez hepática y renal favorece que se acumulen.

En función de estas circunstancias, el riesgo que representa para el lactante recibir fármacos con la leche, varía con su edad. Los lactantes por encima de los seis meses de edad pueden considerarse de riesgo bajo. Los menores de 4 meses con anomalías metabólicas, problemas de salud, apneas o alteraciones digestivas son de riesgo moderado, y los prematuros, recién nacidos, inestables o con problemas renales deben considerarse de riesgo alto. La capacidad de aclaramiento del lactante varía en función de su edad y desarrollo. La mayoría de psicofármacos se metabolizan por vía hepática. El metabolismo hepático y renal del lactante es menor en los prematuros, neonatos que presentan hiperbilirrubinemia y en los primeros meses de vida, siendo en las primeras semanas el metabolismo hepático un tercio del adulto. Posteriormente, la capacidad funcional hepatorenal se incrementa durante dos o tres meses, llegando a ser algo mayor que la de los adultos<sup>49</sup>.

Por otra parte, la menor producción de leche a medida que pasa el tiempo implica también que la cantidad de fármaco que llega al lactante se reduce gradualmente, con lo que a mayor edad, y mayor duración de la lactancia, el riesgo es menor<sup>49</sup>.

### ***Guías de riesgo del uso de fármacos en la lactancia:***

Diversos autores han propuesto clasificaciones de riesgo del uso de fármacos en madres lactantes que, en general, se consideran orientativas. Estas clasificaciones se suelen caracterizar por estar basadas en casos anecdóticos y reportes de casos, por lo que la información es deficitaria. Con más o menos variaciones, las clasificaciones seguirían el esquema de: 1.- Medicamentos autorizados durante la lactancia (sin riesgos); 2.- Autorizado durante la lactancia con control clínico del lactante (precaución); 3.- Prohibido durante la lactancia (contraindicado) y 4.-: No hay información sobre paso a leche materna (uso bajo criterio clínico del pediatra)<sup>44</sup>.

Por otra parte se ha propuesto un índice de seguridad específico para cada fármaco, que se calcula – por ejemplo – según el número de informes de eventos adversos en los lactantes expuestos a los ADs como el numerador, y la suma de informes de resultados positivos y de eventos adversos como el denominador multiplicado por 100. Un valor igual o menor de 2 indica que el fármaco debe ser relativamente seguro durante la lactancia, un valor entre 2,1 y 10 indica que el medicamento debe utilizarse con gran precaución y un valor superior a 10 indica que el fármaco está contraindicado en la lactación<sup>50</sup>.

Además, se han sugerido pautas para amamantar que podrían minimizar la exposición del lactante al psicofármaco. Entre ellas estarían el tomar el fármaco después de la toma o extraer la leche de una toma antes de la administración del medicamento. Estas recomendaciones suelen generar mayor estrés y confusión en la madre e interfieren con el éxito de la lactancia, cuya clave es que sea a demanda, muy especial-

mente en las primeras semanas. A demanda significa prescindir del reloj y ofrecer el pecho cada vez que el niño da señales de hambre o llora, independientemente del tiempo que haya pasado desde la última toma<sup>44</sup>.

Creemos que tiene mayor trascendencia la decisión de la FDA, que está desarrollando los contenidos que deben tener los medicamentos en su ficha técnica para que den una información más clara y detallada de la relación beneficios riesgos de su uso en los lactantes. La sección correspondiente a la “Lactancia” reseñará los aspectos positivos de la lactancia e incluirá un resumen de riesgos, consideraciones clínicas y datos que describan los efectos adversos de los medicamentos sobre la lactancia infantil y también sobre la producción de leche. Así, cuando un fármaco no afecte a la cantidad o calidad de la leche, no sea detectable en la leche materna y no afecte al lactante se considerará en ficha técnica que es “compatible con la lactancia”. Sin embargo, cuando el medicamento esté presente en la leche materna se deberá señalar su concentración, la sensibilidad del método empleado para detectarlo y una estimación de la dosis diaria que recibe el niño durante la lactancia. Además, se recogerán los efectos adversos en el lactante, las recomendaciones para hacer un seguimiento y vigilancia de las condiciones clínicas del niño así como una descripción de cualquier técnica de alimentación o ajustes de dosis para minimizar la exposición al niño al medicamento. Con esta nueva medida de información en las fichas técnicas de los medicamentos se pretende mejorar el nivel de atención para la madre y el niño durante el embarazo y la lactancia con datos que no estaban presentes en la normativa previa<sup>51</sup>.

### ***Psicofármacos y lactancia:***

El puerperio es un momento de vulnerabilidad psíquica que puede cursar con cuadros psicopatológicos específicos como son los trastornos afectivos del posparto, las psicosis puerperales y cuadros de ansiedad. En muchos de estos casos puede ser necesario el tratamiento farmacológico durante la lactancia. Sin embargo, el temor materno a que se les recomiende destetar para recibir tratamiento con psicofármacos hace que muchas madres demoren la consulta o que eviten el tratamiento. Los datos más recientes señalan que la gran mayoría de psicofármacos son seguros durante la lactancia, pero como hemos señalado la FDA está revisando sus recomendaciones con el fin de mejorar la información sobre el uso de fármacos en la lactancia<sup>51</sup>. Dado que en este texto se dedican 3 capítulos de manera específica a la Psicofarmacología durante la lactancia, remitimos al lector a los mismos (capítulos 23 a 25), para ampliar esta breve reseña.

### 2.6. Bibliografía

- 1.- Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. *Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder!* *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;71(1): 1-7.
- 2.- Álamo C. Prólogo. En: *Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia.* (Medrano L, Zardoya MJ, Pacheco L, Editores). Badalona: Euromedice. 2009: 9-18.
- 3.- Gallego-Úbeda M, Delgado L, Campos MA y cols. *Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo.* *Farm Hosp*. 2014;38(4): 364-378.
- 4.- Orueta R, López-Gil M. J. *Manejo de fármacos durante el embarazo.* *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2011; 35: 107-113.
- 5.- Brent RL. *Protection of the gametes embryo/fetus from prenatal radiation exposure.* *Health Phys*. 2015;108(2): 242-74.
- 6.- Polifka JE, Friedman JM. *Medical genetics: 1. Clinical teratology in the age of genomics.* *CMAJ*. 2002;167(3): 265-73.
- 7.- Usandizaga JA, De la Fuente P. *Tratado de Obstetricia y Ginecología.* 2ª Ed. Marbán Libros SL, Madrid. 2010.
- 8.- Medrano L, Zardoya MJ, Pacheco L (Editores). *Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia.* Badalona: Euromedice. 2009.
- 9.- Álamo C, Cuenca E, López-Muñoz F. *Yatrogenia medicamentosa: reacciones adversas a los psicofármacos.* En: *Tratado de Psiquiatría.* Ed. J Vallejo y C Leal. *Ars Médica.* Vol II: 1875-1900. 2005.
- 10.- Loebstein R, Lalkin A, Koren G. *Pharmacokinetic changes during pregnancy and their clinical relevance.* *Clin Pharmacokinet*. 1997;33(5): 328-343.
- 11.- Feghali M, Venkataramanan R, Caritis S. *Pharmacokinetics of drugs in pregnancy.* *Semin Perinatol*. 2015; 39(7): 512-519.
- 12.- Weisskopf E, Fischer CJ, Bickle Graz, M y cols. *Risk-benefit balance assessment of SSRI antidepressant use during pregnancy and lactation based on best available evidence.* *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(3): 413-427.
- 13.- Costantine MM. *Physiologic and pharmacokinetic changes in pregnancy.* *Frontiers in Pharmacology*. 2014;5: 65.
- 14.- Anderson GD. *Pregnancy-induced changes in pharmacokinetics: a mechanistic-based approach.* *Clin Pharmacokinet*. 2005; 44(10): 989-1008.
- 15.- Gaohua L, Abduljalil K, Jamei M y cols. *A pregnancy physiologically based pharmacokinetic (p-PBPK) model for disposition of drugs metabolized by CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4.* *Br J Clin Pharmacol*. 2012; 74(5): 873-885.
- 16.- Josefsson A, Sydsjo G, Berg G y cols. *CYP2D6 genotypes and depressive symptoms during late pregnancy and postpartum.* *Nord J Psychiatry*. 2004; 58(1): 61-64.
- 17.- Syme MR, Paxton JW, Keelan JA. *Drug transfer and metabolism by the human placenta.* *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43 (8): 487-514.
- 18.- Frederiksen MC. *Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition.* *Semin Perinatol*. 2001; 25(3): 120-123.
- 19.- Hill CC, Pickinpaugh J. *Physiologic changes in pregnancy.* *Surg Clin North Am*. 2008; 88(2): 391-401.
- 20.- Ni A, Mao Q. *ATP-Binding Cassette Efflux Transporters in Human Placenta.* *Curr Pharm Biotechnol*. 2011; 12(4): 674-685.
- 21.- Shiverick KT, Slikker W Jr, Rogerson SJ y cols. *Drugs and the placenta-a workshop report.* *Placenta*. 2003;24 Suppl A: S55-9.
- 22.- Sie SD, Wennink JM, van Driel JJ y cols. *Maternal use of SSRIs, SNRIs and NaSSAs: practical recommendations during pregnancy and lactation.* *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012; 97(6): F472-476.
- 23.- Myren M, Mose T, Mathiesen L y cols. *The human placenta – An alternative for studying foetal exposure.* *Toxicology in Vitro*. 2007; 21: 1332-1340.
- 24.- Holcberg G, Tsadkin-Tamir M, Sapir O y cols. *New aspects in placental drug transfer.* *Isr Med Assoc J*. 2003; 5(12): 873-876.

- 25.- Vähäkangas K, Myllynen P. Drug transporters in the human blood-placental barrier. *British Journal of Pharmacology*. 2009; 158: 665-678.
- 26.- Iqbal M, Audette MC, Petropoulos S y cols. Placental drug transporters and their role in fetal protection. *Placenta*. 2012; 33: 137-142.
- 27.- Rubinchik-Stern M, Eyal S. Drug Interactions at the Human Placenta: What is the Evidence? *Frontiers in Pharmacology*. 2012;3: 126.
- 28.- Tuccori M, Testi A, Antonoli L y cols. Safety concerns associated with the use of serotonin reuptake inhibitors and other serotonergic/noradrenergic antidepressants during pregnancy: a review. *Clin Ther*. 2009;31(1): 1426-53.
- 29.- Farrar HC, Blumer JL. Fetal effects of maternal drug exposure. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1991;31: 525-547.
- 30.- Videman M, Tokariev A, Stjerna S y cols. Effects of prenatal antiepileptic drug exposure on newborn brain activity. *Epilepsia*. 2016; 57(2): 252-262.
- 31.- Schatzberg AF, Nemeroff CB. *Textbook of Psychopharmacology: American Psychiatric Pub.* 4ª ed. 2009. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1176/appi.books.9781585623860>.
- 32.- Miller RK, Peters PW, Schaefer CE. 1-General commentary on drug therapy and drug risks in pregnancy. En: *Drugs During Pregnancy and Lactation* (2ª Ed). 2007:1-26. Oxford: Academic Press.
- 33.- Dvorchik BH, Woodward G, Sitar DS y cols. Hydroxylation and glucuronidation of various xenobiotics by hepatic microsomes from the fetal lamb, pregnant ewe and human fetus. *Dev Pharmacol Ther*. 1986; 9(4), 282-289.
- 34.- Burd L, Blair J, Dropps K. Prenatal alcohol exposure, blood alcohol concentrations and alcohol elimination rates for the mother, fetus and newborn. *J Perinatol*, 2012; 32(9): 652-659.
- 35.- Chesnutt AN. Physiology of normal pregnancy. *Crit Care Clin*. 2004;20(4): 609-615.
- 36.- Nordeng H, Havnen GC, Spigset O. Drug use and breastfeeding. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2012;132(9): 1089-93.
- 37.- Rowe H, Baker T, Hale TW. Maternal medication, drug use, and breastfeeding. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2015;24(1):1-20.
- 38.- Rossen PP. Anatomy and physiologic morphology. En: *Rosen's Breast pathology*. 2ª ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins. 2001:1-22.
- 39.- Cregan MD, Mitoulas LR, Hartmann PE. Milk prolactin, feed volume and duration between feeds in women breastfeeding their full-term infants over a 24 h period. *Exp Physiol*. 2002;87(2): 207-14.
- 40.- Russo J, Russo IH, I. Development of the human breast. *Maturitas*. 2004; 49(1): 2-15.
- 41.- Neville MC, Morton J, Umemura S. Lactogenesis. *Pediatric Clinics*. 2001;48(1): 35-52.
- 42.- Hotham N, Hotham E. Drugs in breastfeeding. *Australian Prescriber*. 2015;38(5): 156-159.
- 43.- Schaefer C, Peters PW, Miller RK. *Drugs During Pregnancy and Lactation: 3ª ed. Treatment Options and Risk Assessment: Elsevier Science*. 2014.
- 44.- Hale TW, Rowe HE. *Medications and mothers' milk*. 16th ed. Amarillo (TX): Hale Publishing; 2014.
- 45.- Begg EJ, Duffull SB, Hackett LP y cols. Studying drugs in human milk: time to unify the approach. *J Hum Lact*. 2002;18: 323-32.
- 46.- Rampono J, Kristensen JH, Hackett LP y cols. Citalopram and demethylcitalopram in human milk; distribution, excretion and effects in breast fed infants. *Br J Clin Pharmacol*. 2000;50:263-8.
- 47.- Dharamsi A, Smith J. *Drugs in breast milk 2003*, 6th edition. *Clinical Pharmacy Bulletin*. Disponible en: <http://www.cw.bc.ca/newborncare/pdf-clinical/DrugsInBreastMilk.pdf>.
- 48.- Moretti M. Breastfeeding and the use of antidepressants. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2012;19(3): e387-e390.
- 49.- Begg EJ. Prescribing in pregnancy and lactation. *Br J Clin Pharmacol*. 2008;65(5): 627-628.
- 50.- Gentile S. Use of contemporary antidepressants during breastfeeding: a proposal for a specific safety index. *Drug Saf*. 2007; 30(2): 107-21.
- 51.- Ramoz LL, Patel-Shori NM. Recent Changes in Pregnancy and Lactation Labeling: Retirement of Risk Categories. *Pharmacotherapy*. 2014;34(4): 389-395.

### CAPÍTULO 3

#### Aspectos éticos del uso de psicofármacos en embarazo y lactancia

### 3.1. LA ÉTICA DE LAS INTERVENCIONES CLÍNICAS

Toda actividad clínica está llena de incertidumbres, por ello el manejo de la incertidumbre forma parte sustancial del “arte” o saber hacer de un buen clínico.

Sin duda una de las situaciones más desazonantes que ha de afrontar un médico en su ejercicio profesional es aquella en la que se encuentra ante una paciente con una seria dolencia mental que precisa una respuesta farmacológica y su deseo es quedarse embarazada o bien ya está embarazada. Ante esto, es común que el médico (sea generalista, ginecólogo o psiquiatra) sienta cómo se despiertan todo tipo de temores: ¿debo prescribir tal fármaco?; ¿debo suspender tal otro?; ¿se descompensará la paciente?; ¿se ha de correr ese riesgo?; si se descompensa... ¿qué respuesta terapéutica será la correcta?; ¿y la salud del embrión o del feto?; ¿he de tener en cuenta la opinión de su pareja?; etc.

Como en casi todas las situaciones clínicas en que se plantean conflictos o dilemas semejantes, casi nunca existe una respuesta correcta, conclusiva. Y, aunque existiese, el proceso de su búsqueda siempre es penoso por las incertidumbres que genera.

El núcleo del problema radica sobretudo en algo que es tratado extensamente en otros capítulos de esta obra: la no disponibilidad (en general o para muchos de los fármacos que manejamos) de datos experimentales y clínicos con el suficiente peso científico como para afirmar que tal o cual psicofármaco no generará problemas en la embarazada o en el feto.

Hablamos de conflictos éticos cuando la realidad a la que nos enfrentamos nos plantea retos en los que no es fácil definir de antemano lo que es correcto o incorrecto, lo que es bueno o malo; donde caben dudas; donde hay diferentes caminos por los que optar y en los que el destino de cada uno de ellos no siempre será totalmente afortunado o totalmente desafortunado; donde muchas de las soluciones posibles conllevarían algún beneficio pero también algún perjuicio. Es aquí donde el arte de la deliberación entra en juego: deliberación con los conocimientos que uno posee y con los que le aporta la bibliografía profesional y la experiencia, deliberación con la paciente y su entorno familiar inmediato, y, en fin, deliberación con otros profesionales que se ocupan de su cuidado. Deliberar, en definitiva, respetando unos principios mínimos de prudencia y buen hacer, considerando los valores de las personas en juego y sopesando beneficios y riesgos probables de las decisiones a llevar a cabo.

Este complejo y delicado proceso de deliberación, tanto en la ética como en la clínica se fundamenta en un mismo método: el método clínico-hipocrático (la deliberación, la prudencia, el término medio, el razonamiento probable, la toma de decisiones en situación de incertidumbre, etc.) Así, podríamos definir la deliberación, siguiendo a

Diego Gracia, como “el proceso de ponderación de los factores que intervienen en un acto o situación concretos, a fin de buscar una solución óptima o, cuando esto no es posible, la menos lesiva” (Gracia, 2001).

Estructuraremos el estudio de los conflictos en torno al uso de psicofármacos en el embarazo en tres apartados: los relacionados con la indicación, los relacionados con la decisión y los relacionados con las buenas prácticas.

### 3.2. LOS CONFLICTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON LA INDICACIÓN PSICOFARMACOLÓGICA

De entrada, hay que tener en cuenta que aproximadamente el 50 % de todos los embarazos no son planificados (Teijeiro y Van Spick, 2008). Por ello cuando el psiquiatra se plantee la necesidad de pautar un tratamiento con psicofármacos a una mujer en edad fértil y de la que sabe que tiene una vida sexual activa, conviene que le informe de los riesgos conocidos que supondría ese tratamiento ante un posible embarazo. El objeto de esta información sería, por un lado, compartir con la paciente la pertinencia de medidas encaminadas a evitar un embarazo no deseado en una situación de posible riesgo y, por otro, en el caso de que el embarazo ya existiera y la paciente aún no lo sepa, proteger al embrión en sus primeras semanas, las más críticas por iniciarse en ellas el desarrollo de los más importantes órganos vitales. (Martínez-Frías y Rodríguez, 2001).

Cuando el embarazo ya es conocido, la indicación de un tratamiento psicofarmacológico ha de ser muy sopesada, pues nos encontramos ante una situación de “doble paciente” (la embarazada y el feto) y por lo tanto de dobles intereses y de doble deber (Ward y Zamorski, 2002).

En las primeras semanas de embarazo la decisión habrá de balancearse teniendo en cuenta el posible riesgo de malformaciones, por lo que evitar hasta el límite de lo posible del uso de fármacos sería la postura más prudente. Aquí, primaría la búsqueda de alternativas de menor riesgo, especialmente las psicoterapéuticas, que seguramente requerirán una dedicación mayor a la paciente, tanto en tiempo como en intensidad.

Todo uso de psicofármacos durante el embarazo conlleva riesgos para la madre y el feto; no usarlos también (Teijeiro y Van Spick, 2008). No se puede obviar el bienestar de la madre y el riesgo de que una situación psicopatológica crítica en ella (riesgo de autolesiones, grave descompensación psíquica, etc.) podría ser incluso más perjudicial para el embrión que el hipotético riesgo derivado de algunos psicofármacos (al menos de aquellos de los que se tiene constancia de su escasa o nula potencia teratogénica).

Como referencia general se han de considerar los siguientes riesgos (Galbally y cols., 2014):

- Riesgos para la madre (incluidos los derivados del no tratamiento)
- Riesgo de teratogenicidad

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- Riesgo de complicaciones obstétricas
- Riesgos para el neonato
- Riesgo de complicaciones de salud a largo plazo (en el neurodesarrollo u otros)

Por todo ello parece evidente que en esta fase de indicación psicofarmacológica el proceso de información y debate con la paciente es fundamental. Para que la decisión pueda ser entendida, y por tanto aceptada, el médico debe saber exponer con claridad las razones por las que se propone el tratamiento y también la importancia de seguir las pautas, así como la conveniencia de no alterar estas por influjo de opiniones ajenas no suficientemente documentadas (consejos de no profesionales).

En este proceso de información sobre riesgos se debe abordar (Galbally y cols., 2014):

1. El tipo de riesgo (su naturaleza)
2. La magnitud del riesgo
3. La probabilidad de que ocurra
4. La previsión temporal del riesgo (cuándo podrá suceder)

En el caso de que existiese una situación clínica que amparara la indicación farmacológica pero no se llevara a cabo la prescripción, ante el riesgo potencial de descompensación psicopatológica los esfuerzos deben encaminarse a proporcionar a la paciente (y a su entorno inmediato) ideas claras sobre la prevención, detección y manejo de recaídas.

Sabida es la importancia que tiene el autocuidado de salud (alimentación, ejercicio, revisiones obstétricas, etc.) para el buen desarrollo del embarazo; una embarazada gravemente enferma desde el punto de vista psíquico (depresión, psicosis, alcoholismo, etc.) es más que probable que no se cuide suficientemente bien, lo que conllevará un doble riesgo: para sí misma y para el feto. Por ello, a veces el “mal menor” conllevará asumir un leve riesgo administrando psicofármacos si no hay alternativa mejor para evitar tales complicaciones futuras.

En fases más avanzadas del embarazo (trascurridas las primeras semanas) es sabido que, aun en caso de existir, el potencial de los fármacos de provocar daño fetal (teratogénico u otro) disminuye sustancialmente. Es entonces cuando el balance riesgo-beneficio de la indicación se podría inclinar más del lado de la protección y cuidados a la precaria situación psíquica de la madre. También es momento de no olvidar lo importante que es para el bienestar futuro de la madre, y del bebé, la preservación o incremento de una vivencia grata del proceso de embarazo.

Finalmente, hay que reseñar que muchas mujeres que padecen un trastorno mental, especialmente si es de curso crónico, presuponen que por este hecho no deben quedarse embarazadas (temor a una supuesta transmisión genética) o que no lo deben hacer por el hecho de estar tomando medicación (temor a las malformaciones fetales). En este periodo previo de planificación de un embarazo también conviene iniciar un proceso de información (a la futura madre y, si es posible, también a su pareja) tranquilo, cercano y sincero que permita aclarar los aspectos genéticos de la enfermedad y las alternativas terapéuticas en el caso de que se produjese el embarazo.

### 3.3. LOS CONFLICTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON LA DECISIÓN DE TRATAR CON PSICOFÁRMACOS

Toda decisión que se tome sobre el uso de psicofármacos en el embarazo ha de estar fundamentada en el balance entre beneficios buscados y riesgos esperables, tanto para la madre como para el feto, pues tanto el uso, como el no uso, de estos medicamentos puede conllevar riesgos para ambos. Así, no siempre el riesgo de usarlos ha de ser necesariamente mayor que el riesgo de no usarlos. Obviamente, como en cualquier acto clínico, cada caso ha de ser valorado en su particularidad (Brown y Pantelis, 2001).

Una vez que la necesidad de indicación de tratamiento psicofarmacológico –para una embarazada que padece un trastorno psíquico– está suficientemente clara, el paso siguiente es la prescripción o toma de decisión sobre el tratamiento más adecuado. El criterio rector de la prescripción sería el de “elección razonable y razonada”; recurrir al tratamiento farmacológico solo cuando es imprescindible, y siempre mediante fármacos validados en cuanto a eficiencia, efectividad y eficacia. Seguir las indicaciones de guías de práctica clínica y protocolos de prescripción siempre aportará un plus de seguridad.

Algunas de las recomendaciones de buena práctica clínica (no-maleficencia) en esta fase serían (Alsthuler y cols., 1996):

- Haber descartado alternativas terapéuticas de menor riesgo (psicoterapia, modificación del ambiente, cuidados domiciliarios u hospitalarios, incluso el uso de la Terapia Electro Convulsiva en caso de graves estados depresivos)
- Estudio detenido del caso y de las alternativas farmacoterapéuticas, revisando los conocimientos más actualizados.
- Elección de medicamentos con bajo potencial de toxicidad fetal.
- Elección de medicamentos suficientemente conocidos y estudiados, evitando fármacos recientes sobre los que ni siquiera suele existir experiencia acumulada.
- Uso de la dosis mínima eficaz, evitando las dosis subterapéuticas (que aportan escaso beneficio clínico y no evitan riesgos).
- Preferencia por la monoterapia frente a la politerapia para evitar interacciones innecesarias o de riesgo no suficientemente conocido.
- En caso de variación de dosis o de cambio de fármaco, usar estrategias de progresión lenta y paulatina a fin de evitar infra o sobredosificaciones, síntomas de abstinencia y otras posibles complicaciones.
- Advertir a la paciente de los riesgos tanto del abandono del tratamiento prescrito como de la automedicación sin consejo médico.
- Prevenir complicaciones posibles en el periodo perinatal y de lactancia, monitorizando estos periodos de manera especial, usando fármacos seguros para estas fases y pudiendo llegarse a desaconsejar la lactancia materna, si ello reportase un riesgo para el neonato.

El respeto al principio básico de “no-maleficencia”, a través de una correcta práctica

clínica en la que prime la evitación del daño, es el paso primordial e ineludible para una actitud de corrección ética. Siguiendo la línea argumental de los conocidos “principios básicos de la Bioética” (que no deben ser considerados como verdades axiomáticas sino como un referente ampliamente consensuado o brújula orientadora en el análisis ético de los conflictos asistenciales) recordaremos sucintamente los otros tres (Gracia, 2008): “justicia” o equidad en el trato con todas las personas atendidas, sin prejuicios ni discriminaciones; “autonomía” o deber de aceptar el derecho de las personas –pacientes– a decidir sobre aquello que les afecte; y “beneficencia”, que implica el intentar procurar el mayor bien, según los criterios de bien de la persona atendida.

En consideración a estos dos últimos (autonomía, beneficencia) el profesional debe contar siempre con la colaboración y consenso con la paciente embarazada, con sus propios valores e intereses vitales, no siempre necesariamente coincidentes con los valores del profesional, pero no por ello desdeñables.

El proceso de decisión acerca de los cuidados de salud (entre los que entra la terapia psicofarmacológica) ha de tender a ser un proceso deliberativo en el que estudien las situaciones y problemas en su complejidad real, ponderando principios y valores implicados así como circunstancias y consecuencias previsibles.

En este sentido, no debe olvidarse que, además del profesional y de la enferma embarazada, hay terceras personas (especialmente la pareja de ella, el progenitor) que también tienen interés en el caso y que, al menos, deberían de ser tenidas en cuenta en los procesos de información y decisión. Hacer una exclusión de esos terceros no sería sino taparse los ojos ante una realidad presente, toda vez que es obvio que suelen tener una influencia nada desdeñable en el proceso de reflexión y decisión de la paciente.

Hoy en día se reconoce y acepta que las decisiones terapéuticas sobre una persona enferma han de ser consentidas explícitamente por esta, tras un proceso de información adecuado. Este proceso de información y posterior consentimiento no necesariamente ha de quedar plasmado en un documento escrito específico, pero sí debe ser suficiente y explícitamente documentado en la historia clínica.

Los elementos constitutivos del “consentimiento informado” son: la aportación de información en cantidad y calidad suficientes, la voluntariedad del paciente (sin presiones externas que coarten o coaccionen su libre decisión) y la capacidad para tomar decisiones sobre los cuidados de salud, pues en caso de no existir las decisiones habrán de subrogadas, es decir, tomadas por otros en su representación (Santander y Medrano, 2004).

Tan desproporcionado es inundar con información “indigerible” como obviar cualquier información “problemática”. Respecto al qué, cómo y cuándo de la información a aportar, sugerimos que esta sea:

- a) veraz, actualizada y contextualizada
- b) gradual, continuada, comprensible y ajustada a las particularidades del caso
- c) en el contexto de una relación terapéutica
- d) informando a la familia pero preservando siempre la confidencialidad –por tanto, con el consentimiento de la paciente– y en los aspectos requeridos para un fin beneficente.

Si hasta hace pocas décadas los médicos tendían a tomar decisiones paternalistas-beneficentistas, suplantando la libre decisión del paciente, en tiempos más recientes, fruto de una mala comprensión del concepto de “consentimiento informado” –tal vez por ser vivido como imposición– en ocasiones se observa la actitud contraria: la tendencia a no implicarse en la decisión y, tras exponer fríamente al paciente el “menú” de opciones a escoger, dejar en sus manos la decisión final, absteniéndose de dar ni siquiera consejos o sugerencias fundamentadas, transfiriendo así la incertidumbre a un paciente con insuficientes elementos racionales para elegir. El proceso de deliberación antes aludido exige lo contrario: compromiso y debate sosegado, en el que el médico aportará especialmente conocimiento científico y habilidades clínicas y el paciente sus valores vitales.

Respecto a la valoración de la capacidad para tomar decisiones sobre los cuidados de salud no cabe aquí extenderse más allá de recordar algunos presupuestos básicos:

La capacidad debe presumirse siempre –en virtud de que, en principio, toda persona ha de ser considerada autónoma– y cuando se hable de incapacidad esta debe ser demostrada; por lo tanto, mientras no se demuestre lo contrario, todo sujeto es capaz.

El hecho de sufrir una enfermedad mental no convierte automáticamente al paciente en incapaz para decidir. Los primeros esfuerzos han de invertirse en intentar revertir terapéuticamente la situación de incapacidad pues muchas veces esta es transitoria y reversible.

La valoración de la capacidad ha de ir siempre ligada a una decisión determinada, hablamos, pues, de “capacidad para” tal o cual decisión; en el caso que nos ocupa, la específica para decidir sobre la aceptación/rechazo de tratamiento psicofarmacológico en el embarazo.

En el contexto clínico, lo más frecuente es que la duda sobre la capacidad de un paciente se plantee cuando se presenta una decisión conflictiva: habitualmente porque este está en desacuerdo con lo propuesto por el facultativo que le atiende. Tan injusto sería considerar incapaz a alguien simplemente porque se opone a una propuesta “sensata” (a ojos de los profesionales, o incluso de la familia), como dar por buena y capaz una opinión u opción solamente porque el paciente asiente a lo que se le propone, aunque haya motivos fundados para sospechar de una alteración de su nivel de conciencia o de su juicio de realidad.

Para evitar estos sesgos, desde hace décadas se ve necesario disponer de criterios e instrumentos de valoración de la capacidad, aún a sabiendas de que por la gran riqueza y variedad de la conducta humana y los cambiantes patrones culturales de referencia es más que probable que no llegue a acordarse nunca una medida exacta (totalmente objetiva) de la capacidad.

Hasta ahora, los criterios de competencia para tomar decisiones de cuidados de salud más aceptados son los propuestos ya en 1988 por Appelbaum y Grisso:

1. Capacidad de comunicar y mantener una elección durante un tiempo suficientemente dilatado.
2. Comprensión de la información clínica que se aporta, lo que requiere un nivel cognitivo (memoria, atención,...) suficiente.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

3. Apreciación del significado que tiene la información que se le trasmite (situación de enfermedad, tratamiento, riesgos de aceptar o de no aceptar la propuesta que se le hace).
4. Manejo racional de la información, utilizando procesos lógicos para comparar beneficios o riesgos, sopesándolos y considerándolos para llegar a una decisión.

La Canadian Psychiatric Association también propuso en 1990 un sistema de valoración de la competencia para consentir en un tratamiento siguiendo estos pasos (Draper y Dawson, 1990):

1. ¿El paciente es capaz de comunicarse?
2. ¿Comprende la enfermedad para la que se le propone el tratamiento?
3. ¿Comprende la naturaleza y el propósito del tratamiento?
4. ¿Comprende los beneficios y riesgos de seguir el tratamiento?
5. ¿Comprende los beneficios y riesgos de no seguir el tratamiento?
6. ¿Es capaz de expresar una decisión?
7. ¿Esta decisión es estable?

Como apuntábamos arriba, en el caso de que el clínico valorase la situación paciente como incapaz para tomar decisiones sobre los cuidados de su salud, la decisión habría de ser tomada por su representante (habitualmente el familiar más cercano y parece obvio que en estos casos el más indicado habría de ser la pareja o el progenitor) quien también, a su vez, habría de ser valorado como capaz o competente para asumir esa responsabilidad.

### 3.4. LOS CONFLICTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

El primer deber ético de un profesional es realizar bien su trabajo, estar actualizado en sus conocimientos y técnicas y “ser profesional” en su ejercicio, es decir desarrollar una buena práctica clínica. Si esto fallase, el cumplimiento de los otros deberes –la actitud benéfica, justa y respetuosa hacia el paciente– quedaría mermado de su real valor.

La mujer embarazada que por sufrir un trastorno psíquico precise necesariamente un abordaje psicofarmacológico es, sin duda, una paciente que requiere una atención especial del profesional, un seguimiento clínico cercano y muy atento a las variaciones psicopatológicas y las variaciones de su estado físico. Esto requiere del profesional tener criterios bien fundamentados de su práctica profesional y prescriptora y estar preparado para afrontar variadas incidencias y por ello prever un control riguroso de la evolución clínica y de las variables manejables (desde analíticas y niveles plasmáticos de fármacos hasta la actitud alerta ante previsible situaciones de estrés o eventualidades que pudiesen suponer una descompensación).

Teniendo en cuenta que estas embarazadas son atendidas por diversos profesionales de la salud (médico de familia, obstetra, matrona, psiquiatra, etc.) y que las indica-

ciones y decisiones de unos van a afectar forzosamente a las de los otros, es imprescindible que exista una comunicación fluida entre profesionales y una real coordinación entre ellos. Cuando la estructura asistencial lo permita, convendría establecer programas y equipos específicos para realizar un seguimiento clínico multidisciplinar e íntimamente coordinado.

Una de las incidencias más temidas es aquella en que la situación crítica de salud hace necesario sopesar la decisión de interrupción del embarazo como salida a una situación de alto riesgo. Todas las medidas precautorias para evitar llegar a una decisión tan dolorosa siempre serán pocas y el lector podrá consultar, en el capítulo 13, este tema de una manera extensa.

### 3.5. Bibliografía

- Altshuler L, Cohen L, Szuba MP y cols. *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines*. *Am J Psychiatry*. 1996; 153,5: 592-606.
- Appelbaum PS, Grisso T. *Assessing patients' capacities to consent to treatment*. *N Engl J Med*. 1988; 319: 1635-1638.
- Brown P, Pantelis C. *Aspectos éticos del tratamiento farmacológico*. En: Bloch S, Chodoff P, Green S. *La ética en psiquiatría*. Madrid: Triacastela, 2001 pp: 235-262.
- Draper RJ, Dawson DD. *Competence to consent to treatment: A guide for the psychiatrist*. *Can J Psychiatry*. 1990; 35: 285-289.
- Galbally M, Snellen M, Lewis A. *Psychopharmacology and Pregnancy. Treatment Efficacy, Risks, and Guidelines*. Springer-Verlag. Berlin Heidelberg, 2014.
- Gracia D. *Fundamentos de bioética*. Madrid: Triacastela, 2008.
- Gracia D, Júdez J. *Ética en la práctica clínica*. Madrid: Triacastela, 2004.
- Martínez-Frías ML, Rodríguez E. *Información que se debería transmitir a la mujer en edad reproductiva que va a ser tratada con medicamentos*. En: VV.AA. *Fármacos y embarazo*. Madrid: ASEDEF, 2001. pp: 69-71.
- Medrano J. *Competencia y consentimiento informado en medicina. Aspectos clínicos*. En: *Actas del VI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Legal*, pp:3-12. Toledo: Juste SAQF,1996.
- Medrano J, Santander F. *La valoración de la competencia de los enfermos: un nuevo reto para la psiquiatría*. En: Baca E, Lázaro J (editores). *Hechos y valores en psiquiatría*. Madrid: Triacastela, 2003. 387-400.
- Morera B. *Tratamientos de base biológica*. En: Santander F (coordinador). *Ética y praxis psiquiátrica*. Madrid: Asociación Española de Neuropsiquiatría, 2000. 133-150.
- Santander F, Medrano J. *Consentimiento informado, capacidad y decisiones por representación*. En: Santander F (coordinador) *Curso de formación Ética y psiquiatría. Unidad didáctica I*. Madrid: SANED, 2004. 25-38.
- Teijeiro R; Van Spijk M. *Psicofármacos durante el embarazo: cuándo y cómo deben usarse*. *INTERPSIQUIS*. -1; (2008). Disponible en: [http://www.psiquiatria.com/articulos/psiq\\_de\\_enlace/34451/](http://www.psiquiatria.com/articulos/psiq_de_enlace/34451/)
- Ward RK, Zamorski MA. *Benefits and risks of psychiatric medications during pregnancy*. *American Family Physician*. 2002; 66,4: 629-636.
- Wyszynski AA, Lusskin SI. *Pacientes obstétricas*. En: Wyszynski AA, Wyszynski B. *Manual de psiquiatría para pacientes con enfermedades médicas*. Barcelona: Masson, 2006. 121-154.

### CAPÍTULO 4

#### Aspectos legales del uso de psicofármacos en embarazo y lactancia

El empleo de psicofármacos en el embarazo y la lactancia puede contemplarse jurídicamente en tres planos: a) la regulación legal de los mismos, b) el estatuto de los agentes implicados (básicamente paciente-mujer lactante<sup>1</sup>-, *nasciturus*, lactante y facultativo) y c) el sistema de responsabilidad por eventuales daños.

#### 4.1. LA REGULACIÓN LEGAL DE LOS PSICOFÁRMACOS

La norma legal de referencia en esta materia es el Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, (TRLM en adelante), desarrollado mediante diversas regulaciones reglamentarias, buena parte de ellas aprobadas durante la vigencia de las anteriores leyes del medicamento (Leyes 25/1990, de 20 de diciembre y 29/2006, de 26 de julio). El TRLM se justificó, según su propio Preámbulo, por la necesidad de proporcionar una mayor seguridad jurídica a una regulación continuamente completada o modificada a lo largo del tiempo y necesitada de sistematización y coherencia.

Los psicofármacos son “medicamentos de uso humano”<sup>2</sup>, que están sometidos a una intensa intervención administrativa (CEFI, 1993; Vidal, 2000) que abarca, desde la investigación del producto, proceso de fabricación y comercialización –y subsiguiente farmacovigilancia<sup>3</sup>, prescripción y dispensación (Barrios, 2005).

##### 4.1.1. La investigación biomédica

El llamado “Convenio de Oviedo” (en adelante, CDHB) es la principal norma europea en materia de investigación biomédica. Tanto el articulado del mismo, como su Informe Explicativo, resaltan que la libertad de investigación biomédica, aunque pueda justificarse por los avances para la salud y bienestar de la humanidad, “no es absoluta”, sino que ha de respetar ya no sólo las prescripciones del CDHB, sino tam-

---

1 El término lactante se emplea en una doble acepción en este capítulo: al referirnos a la “mujer lactante” empleamos el adjetivo (mujer que amamanta); al utilizar el término “lactante” utilizamos el participio activo de lactar, es decir, nos referimos al niño lactante.

2 Entendiendo por tal “toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico” (art. 2.a) TRLM).

3 Arts. 53-56 TRLM y Real Decreto 577/2013, de 26 de julio, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE, de 1 de noviembre) (RD 577/2013, en adelante).

bién otras disposiciones que garanticen la protección del ser humano (art. 15 CDHB y párrs. 95 y 96 del Informe Explicativo). Como “el interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia” (art. 2 CDHB), cualquier investigación ha de respetar la protección de la dignidad e identidad del ser humano y garantizar a cada uno, sin discriminación, el respeto a su integridad y a otros derechos y libertades fundamentales.

El CDHB es una norma vinculante para el Estado español y no un mero texto declarativo, ya que con su ratificación y publicación oficial ha pasado a formar parte del ordenamiento jurídico nacional<sup>4</sup>. Pero, como viene siendo habitual, tal asunción de Convenios y Tratados Internacionales, ha venido acompañada de la promulgación de normas internas que cohesionan y clarifican el panorama normativo. En España fue aprobada la Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica (en adelante, Ley 14/2007) que enuncia, en su art. 2, el conjunto de principios y garantías de la investigación biomédica de carácter general<sup>5</sup>, y en su art. 19 las garantías específicas en el embarazo y lactancia:

“1. Exclusivamente podrá autorizarse una investigación en la que participe una mujer embarazada, respecto a la cual dicha investigación no vaya a producir un beneficio directo, o sobre el embrión, el feto, o el niño después de su nacimiento, si se cumplen las siguientes condiciones:

- a) Que la investigación tenga el objeto de contribuir a producir unos resultados que redunden en beneficio de otras mujeres, embriones, fetos o niños.
- b) Que no sea posible realizar investigaciones de eficacia comparable en mujeres que no estén embarazadas.

---

4 Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina) de 4 de abril de 1997 (BOE, de 20 octubre de 1999).

5 Artículo 2. Principios y garantías de la investigación biomédica.

La realización de cualquier actividad de investigación biomédica comprendida en esta Ley estará sometida a la observancia de las siguientes garantías:

- a) Se asegurará la protección de la dignidad e identidad del ser humano con respecto a cualquier investigación que implique intervenciones sobre seres humanos en el campo de la biomedicina, garantizándose a toda persona, sin discriminación alguna, el respeto a la integridad y a sus demás derechos y libertades fundamentales.
- b) La salud, el interés y el bienestar del ser humano que participe en una investigación biomédica prevalecerán por encima del interés de la sociedad o de la ciencia.
- c) Las investigaciones a partir de muestras biológicas humanas se realizarán en el marco del respeto a los derechos y libertades fundamentales, con garantías de confidencialidad en el tratamiento de los datos de carácter personal y de las muestras biológicas, en especial en la realización de análisis genéticos.
- d) Se garantizará la libertad de investigación y de producción científica en el ámbito de las ciencias biomédicas.
- e) La autorización y desarrollo de cualquier proyecto de investigación sobre seres humanos o su material biológico requerirá el previo y preceptivo informe favorable del Comité de Ética de la Investigación.
- f) La investigación se desarrollará de acuerdo con el principio de precaución para prevenir y evitar riesgos para la vida y la salud.
- g) La investigación deberá ser objeto de evaluación.

- c) Que la investigación entrañe un riesgo y un perjuicio mínimos para la mujer y, en su caso, para el embrión, el feto o el niño<sup>6</sup>.
- d) Que la embarazada o los representantes legales del niño, en su caso, presten su consentimiento en los términos previstos en esta Ley.

2. Cuando la investigación se lleve a cabo en una mujer durante el periodo de lactancia, deberá tenerse especial cuidado en evitar un impacto adverso en la salud del niño”.

Este conjunto de garantías, sobreañadidas a la generales, está justificado desde la perspectiva ético-legal, ya que se impone el principio de “precaución” (art. 2.f) Ley 14/2007). Aunque lógicamente dichas limitaciones conllevan, como inevitable secuela impedir, o al menos limitar, la realización de ensayos clínicos en mujeres embarazadas, lo que explica la falta de datos de alta fiabilidad en esta materia (Bellver y Cañete, 2006).

---

6 El art. 8 del Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos (BOE, 24 de diciembre) preceptúa: “Solo podrá realizarse un ensayo clínico con mujeres embarazadas o en período de lactancia si, además de las condiciones establecidas en los artículos 3 a 6 de este real decreto, se cumplen todas las condiciones enumeradas en el artículo 33 [que es preciso poner en conexión con el art. 28] del Reglamento (UE) n.º 536/2014 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de abril de 2014”.

Los preceptos comunitarios citados establecen:

### *Artículo 28*

#### Normas generales

1. Solo podrá llevarse a cabo un ensayo clínico cuando se cumplan todas las condiciones siguientes:
  - a) los beneficios para los sujetos de ensayo o para la salud pública esperados justifican los riesgos y los inconvenientes previsibles y se supervisa de forma constante el cumplimiento de esta condición;
  - b) los sujetos de ensayo o, si un sujeto no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado han sido informados de conformidad con el artículo 29, apartados 2 a 6;
  - c) los sujetos de ensayo o, si un sujeto no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado han dado su consentimiento informado de conformidad con el artículo 29, apartados 1, 7 y 8;
  - d) se respetan los derechos del sujeto de ensayo a su integridad física y mental, y a su intimidad, como también se protegen los datos que le conciernen de conformidad con la Directiva 95/46/CE;
  - e) el ensayo clínico ha sido diseñado para reducir al mínimo el dolor, la incomodidad, el miedo y cualquier otro riesgo previsible para los sujetos de ensayo, y tanto el nivel de riesgo como el grado de incomodidad están específicamente definidos en el protocolo y bajo supervisión constante;
  - f) la atención médica que se dispensa a los sujetos de ensayo es responsabilidad de un médico debidamente cualificado o, cuando proceda, de un odontólogo cualificado;

- g) se han facilitado al sujeto de ensayo o, si este no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado, los datos de contacto de una entidad que puede proporcionarle información adicional en caso de necesidad;
- h) no se ha ejercido en los sujetos de ensayo influencia indebida alguna, inclusive de carácter económico, para que participen en el ensayo clínico.
2. Sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 95/46/CE, el promotor podrá pedir al sujeto de ensayo, o, si este no es capaz de dar su consentimiento informado, a su representante legalmente designado, en el momento en que este, o su representante legalmente designado, dé su consentimiento informado para participar en el ensayo clínico, que otorgue su consentimiento para que sus datos se utilicen con fines exclusivamente científicos al margen del protocolo del ensayo clínico. El sujeto de ensayo, o su representante legalmente designado, podrá retirar en cualquier momento ese consentimiento.
- La investigación científica que esté haciendo uso de los datos al margen del protocolo del ensayo clínico se efectuará de conformidad con el Derecho aplicable en materia de protección de datos.
3. El sujeto de ensayo puede abandonar el ensayo clínico en todo momento sin ninguna justificación, y sin sufrir por ello perjuicio alguno, retirando él mismo el consentimiento informado o, si no es capaz de dar su consentimiento informado, su representante legalmente designado. Sin perjuicio de lo dispuesto en la Directiva 95/46/CE, la retirada del consentimiento informado no afectará a las actividades que ya se hayan realizado y a la utilización de los datos obtenidos basándose en el consentimiento informado, antes de su retirada”.

### *Artículo 33*

Ensayos clínicos con mujeres embarazadas o en período de lactancia Solo podrá realizarse un ensayo clínico con mujeres embarazadas o en período de lactancia si, además de las condiciones establecidas en el artículo 28, se cumplen todas las siguientes:

- a) el ensayo clínico tiene el potencial de generar un beneficio directo para la mujer embarazada o en período de lactancia afectada, o para su embrión, feto o niño tras el nacimiento, superiores a los riesgos y cargas que supone, o
- b) si dicho ensayo clínico no genera un beneficio directo para la mujer embarazada o en período de lactancia afectada, ni para su embrión, feto o niño tras el nacimiento, el ensayo puede realizarse solo si:
  - i) no puede realizarse un ensayo clínico de eficacia comparable con mujeres que no estén embarazadas o en período de lactancia;
  - ii) el ensayo clínico contribuye a la consecución de resultados potencialmente beneficiosos para las mujeres embarazadas o en período de lactancia, para otras mujeres en relación con la reproducción o para otros embriones, fetos o niños, y
  - iii) el ensayo clínico presenta un riesgo mínimo y supone una carga mínima para la mujer embarazada o en período de lactancia afectada, y para su embrión, feto o niño tras el nacimiento;
- c) cuando se realice una investigación con mujeres en período de lactancia se pone especial cuidado en evitar cualquier repercusión negativa en la salud del niño, y
- d) no se ofrece ningún incentivo o estímulo económico al sujeto de ensayo, salvo una compensación por los gastos y la pérdida de ingresos directamente relacionados con la participación en el ensayo clínico”.

### 4.1.2. Las garantías del psicofármaco

En general, los psicofármacos no tienen la consideración de “medicamentos especiales” (arts. 45-52 TRLM), aunque sí tienen tal condición los compuestos de “sustancias psicoactivas con potencial adictivo”. De contener las sustancias incluidas en las listas anexas a la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes y al Convenio de 1971 sobre Sustancias Psicotrópicas, se rigen por la TRLM y por su normativa específica, estando sometidos a las restricciones derivadas de las obligaciones adquiridas ante la ONU en la lucha contra el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas (art. 49.2 TRLM). A salvo de lo anterior, es de aplicación a los psicofármacos la regulación general contenida en la TRLM y el conjunto de garantías enumerado en los arts. 9-15 TRLM.

La garantía de calidad comporta que todo medicamento debe tener perfectamente establecida su composición cualitativa y cuantitativa, correspondiendo al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad establecer el tipo de controles exigibles al laboratorio para la autorización de la comercialización y al fabricante, a fin de garantizar la calidad de las materias primas, de los productos intermedios, del proceso de fabricación y del producto final, incluido el envasado y conservación. La Real Farmacopea Española establece la calidad que deben cumplir los principios activos y excipientes, debiendo actualizarse y publicarse periódicamente y a la AEMPS le corresponde establecer los programas de control de calidad de los medicamentos, a fin de comprobar la observancia de las condiciones de autorización y otras que sean de aplicación (art. 11 TRLM).

La garantía de seguridad obliga a que los medicamentos, principios activos y materias primas utilizadas sean objeto de los estudios toxicológicos y clínicos pertinentes para garantizar la seguridad, “en condiciones normales de uso”, en relación con la duración prevista del tratamiento. Los estudios comprenderán ensayos de toxicidad aguda y crónica, ensayos de mutagénesis y en su caso carcinogénesis, otros aquellos que se consideren necesarios para una correcta evaluación de la seguridad y tolerancia de un medicamento y también ensayos de teratogenia, embriotoxicidad y fertilidad (art. 12 TRLM). En la Parte I del Anexo I del Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente (BOE, de 7 de noviembre) (en adelante, RD 1345/2007) se desarrollan los aspectos relacionados con la toxicidad en la reproducción y el desarrollo<sup>7</sup>.

---

7 Su apartado 4.2.3.e) establece:

“Toxicidad en la reproducción y el desarrollo.- La investigación acerca de posibles alteraciones de la función reproductora, masculina o femenina, así como los efectos nocivos para los descendientes, deberá realizarse mediante las pruebas pertinentes.

En ellas se incluyen los estudios sobre la repercusión en la función reproductora masculina y femenina, sobre los efectos tóxicos y teratógenos en todas las fases de desarrollo desde la concepción a la madurez sexual, así como los efectos latentes, cuando el medicamento investigado ha sido administrado a la mujer durante el embarazo.

Deberá justificarse de manera adecuada la omisión de tales pruebas.

La eficacia de los medicamentos, para cada una de sus indicaciones, se establecerá en base a la realización previa de estudios preclínicos y ensayos clínicos que se ajustarán a las exigencias normativas y las que se deriven de los avances en el conocimiento científico de la materia. Para ello deben planificarse los ensayos clínicos, de tal modo que permitan obtener la información necesaria para conocer el comportamiento de la sustancia en el organismo y evaluar la eficacia del fármaco; el efecto terapéutico debe cuantificarse para las distintas dosis y en todas las indicaciones solicitadas y en todos los ensayos han de respetarse los requisitos éticos establecidos para la investigación con seres humanos (art. 13 TRLM).

Además de la correcta y oficial identificación del medicamento (art. 14 TRLM), la garantía de información del medicamento (art. 15 TRLM) es relevante, tanto para el facultativo, como para la propia paciente. Corresponde al Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, regular los aspectos relativos a la misma (características, extensión, pormenores y lugares donde ha de figurar). Tal información se facilitará al menos en la lengua española y comprenderá en todo caso la identificación, indicaciones y precauciones a observar en el empleo del fármaco. Tres son los soportes materiales de la información sobre el medicamento, cuyos textos y características forman parte de la autorización del medicamento y posteriores modificaciones, que corresponde otorgar a la AEMPS:

- La ficha técnica o resumen de las características del producto reflejará las condiciones de uso autorizadas para el medicamento y sintetizará la información científica esencial para los profesionales sanitarios. Incluirá las indicaciones terapéuticas para las que el medicamento ha sido autorizado, de acuerdo con los estudios que avalan su autorización. La AEMPS pondrá la misma a disposición de los servicios de salud de las Comunidades Autónomas, Colegios u organizaciones profesionales, médicos y farmacéuticos en ejercicio, incumbiendo al titular de la autorización su actualización y la puesta a disposición de las Administraciones sanitarias y de los profesionales en todas sus actividades de promoción e información en los términos establecidos reglamentariamente (art. 15.2 TRLM)<sup>8</sup>.

---

En función de la utilización indicada del medicamento, podrá justificarse la realización de estudios suplementarios acerca del desarrollo de la descendencia cuando se administra el medicamento.

Los estudios de toxicidad embrionaria y fetal se realizarán normalmente con dos especies de mamíferos, una de las cuales deberá no ser un roedor. Los estudios perinatales y postnatales se llevarán a cabo con al menos una especie. Si se sabe que el metabolismo de un medicamento en determinada especie es similar al del hombre, es deseable incluir esa especie. También es deseable que una de las especies sea la misma que la de los estudios de toxicidad por administración continuada.

La concepción del estudio se determinará teniendo en cuenta el estado de los conocimientos científicos en el momento de presentarse la solicitud”.

8 Vid. Anexos I (Parte I, 1.3) y II del RD 1345/2007 (en el apartado 4.6 del Anexo II se mencionan las características del producto sobre el embarazo y lactancia).

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- El prospecto se elaborará de acuerdo con el contenido de la ficha técnica y proporcionará a los pacientes información suficiente sobre la denominación del principio activo, identificación del medicamento y su titular e instrucciones para su administración, empleo y conservación, así como sobre los efectos adversos, interacciones y contraindicaciones, a fin de promover su más correcto uso y la observancia del tratamiento prescrito. Será legible y claro, asegurando su comprensión por el paciente, reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica (art. 15.3 TRLM)<sup>9</sup>.
- En el etiquetado han de figurar los datos del medicamento (denominación del principio activo, titular de la autorización, vía de administración, cantidad contenida, número de lote de fabricación, fecha de caducidad, precauciones de conservación, condiciones de dispensación y demás datos que reglamentariamente se determinen) (art. 15.4 TRLM)<sup>10</sup>.

La información sobre los medicamentos se extiende al período de postcomercialización, mediante la labor de farmacovigilancia, provocando –cuando sea necesaria– una modificación de la información inicialmente suministrada sobre el producto<sup>11</sup>.

### 4.1.3. La prescripción y la dispensación

Los psicofármacos se consideran medicamentos sujetos a prescripción médica<sup>12</sup>, por lo cual han de instaurarse mediante el documento legal y reglamentariamente establecido, la receta médica (art. 79 TRLM)<sup>13</sup>. La prescripción de un psicofármaco corresponde al facultativo, estableciéndose por la AEMPS las condiciones para ello (art. 19.1 TRLM).

---

9 Vid. Anexos I (Parte I, 1.3) y V del RD 1345/2007 (en su apartado 3.d.1<sup>o</sup>) se mencionan, entre las advertencias especiales que debe contener el prospecto: “advertencias especiales que deberán: Tener en cuenta la situación particular de ciertas categorías de usuarios (niños, mujeres embarazadas o durante el período de lactancia, ancianos, deportistas, personas con ciertas patologías específicas)”.

10 Vid. Anexos I (Parte I, 1.3) y III del RD 1345/2007.

11 Así, el art. 17.1 RD 577/2013 establece: “Cuando se tenga conocimiento de una nueva información que indique un riesgo importante para la salud pública asociada al uso de un medicamento o que tenga un impacto relevante en la seguridad del mismo, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios podrá acordar el cambio provisional y urgente de la información del medicamento que afectará especialmente a alguno de los siguientes apartados de la ficha técnica: indicaciones, posología, contraindicaciones, reacciones adversas, advertencias y precauciones especiales de empleo, incluyendo aquellas advertencias que afecten a su uso durante el embarazo y la lactancia”.

12 Establece el art. 19.2 TRLM: “2. Estarán en todo caso sujetos a prescripción médica los medicamentos que se encuentren en alguno de los siguientes supuestos:

- a) Puedan presentar un peligro, directa o indirectamente, incluso en condiciones normales de uso, si se utilizan sin control médico.
- b) Se utilicen frecuentemente, y de forma muy considerable, en condiciones anormales de utilización, y ello pueda suponer, directa o indirectamente, un peligro para la salud.
- c) Contengan sustancias o preparados a base de dichas sustancias, cuya actividad y/o reacciones adversas sea necesario estudiar más detalladamente.
- d) Se administren por vía parenteral, salvo casos excepcionales, por prescripción médica”.

13 Real Decreto 1718/2010, de 17 de diciembre, sobre receta médica y órdenes de dispensación (BOE, 20 de enero de 2011) (RD 1718/2010, en adelante).

La dispensación corresponde a las oficinas de farmacia autorizadas o a los servicios de farmacia hospitalarios (art. 2.6 TRLM)<sup>14</sup> y ha de ajustarse a las condiciones de prescripción establecidas (art. 19.7 TRLM).

#### 4.1.4. Los usos del medicamento

La Conferencia en Nairobi de la OMS de 1985 estableció: “El uso racional de medicamentos requiere que el paciente reciba la medicación apropiada a su necesidad clínica, en las dosis correspondientes con sus requerimientos individuales, por un período adecuado de tiempo, y al menor costo para él y su comunidad”. La Ley del Medicamento de 2006 incorporó igualmente dicho postulado, que también se recoge en el TRLM.

El uso del medicamento en circunstancias ordinarias debe realizarse respetando la ficha técnica del mismo. Sin embargo, la práctica clínica ha mostrado la existencia de “situaciones especiales” que permiten apartarse de tal principio. Dichas circunstancias, a las que ya hacía mención el art. 24.3 y 4 de la Ley del Medicamento de 2006, se han incorporado sin modificaciones al vigente TRLM. El desarrollo reglamentario de esta materia viene contenido en el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales (BOE, 20 de julio) (en adelante, RD 1015/2009).

De una parte se reconoce el “uso compasivo”, entendiéndose por tal la “utilización de un medicamento antes de su autorización en España en pacientes que padecen una enfermedad crónica o gravemente debilitante o que se considera pone en peligro su vida y que no pueden ser tratados satisfactoriamente con un medicamento autorizado” (art. 2.1 RD 1015/2009). Se contemplan dos procedimientos de acceso al mismo (autorización individualizada y autorización temporal), requiriéndose en ambos casos el consentimiento informado del paciente antes de la administración del fármaco (Barrios, 2011).

De otra parte, se contempla el posible acceso de medicamentos no autorizados en España, legalmente comercializados en otros Estados. En este caso, la autorización por la AEMPS puede tener lugar: a) cuando el medicamento no se encuentre autorizado en España con igual composición o en una forma farmacéutica que no permita el tratamiento del paciente, b) cuando no exista en España medicamento autorizado que constituya una alternativa adecuada para ese paciente, o c) cuando el medicamento, aún estando autorizado en España, no se encuentre comercializado (art. 17 RD 1015/2009). Se establecen dos modalidades de procedimientos: el acceso individualizado y el acceso en virtud de protocolos aprobados; en ambos procedimientos el facultativo responsable del tratamiento ha de cumplimentar varios requisitos (art. 21.1 RD 1015/2009).

---

14 Arts. 15-16 RD 1718/2010.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

En fin, existe otra situación especialmente relevante en el ámbito de la Psiquiatría (Medrano y cols., 2009), “el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada” (art. 2.2 RD 1015/2009). Es la llamada prescripción off-label.

El RD 1015/2009 establece: de una parte, los requisitos para el acceso a estos medicamentos (art. 13); de otra una descripción de las funciones encomendadas a la AEMPS (art. 14) y, finalmente, una serie de obligaciones para el facultativo (art. 15) y para el titular de la autorización de comercialización del producto (art. 16).

El empleo de medicamentos, fuera de indicación según ficha técnica, ha de tener carácter excepcional y justificado. Corresponde a la AEMPS: a) elaborar recomendaciones de uso, basados en los datos obrantes sobre seguridad y eficacia del fármaco, y revisar las mismas cuando aparecieran nuevos datos que así lo aconsejen, debiendo informar al titular de la comercialización del producto de dichas recomendaciones; b) establecer un intercambio de información con las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas y c) comunicar al titular de la autorización de comercialización la notificación de reacciones adversas.

El facultativo que asista al paciente debe: a) obtener del mismo el correspondiente consentimiento informado; b) justificar en la historia clínica la necesidad del uso del medicamento; c) respetar las prescripciones establecidas en relación con la prescripción y/o dispensación y el protocolo terapéutico asistencial del centro sanitario y d) notificar las sospechas de reacciones adversas.

En fin, el titular de la autorización de comercialización, no puede realizar promoción del uso del medicamento en condiciones diferentes a las autorizadas, ni distribuir ningún tipo de material que puede estimular su uso, y además debe: a) proporcionar a la AEMPS cualquier información relativa al medicamento que pudiera tener un impacto a efectos de las recomendaciones de uso y b) notificar las sospechas de reacciones adversas (Barrios, 2014).

### 4.2. EL ESTATUTO JURÍDICO DE LOS AGENTES IMPLICADOS EN LA RELACIÓN TERAPÉUTICA

#### 4.2.1. La Paciente

##### 4.2.1.1. El principio de igualdad

La mujer embarazada o lactante tiene derecho a la igualdad, a igual consideración y respeto (Dworkin, 1978). Sin embargo, es “diferente”. Ambas cualidades son compatibles. Como afirma Ferrajoli: “‘Igualdad’ es término normativo: quiere decir que los ‘diferentes’ deben ser respetados y tratados como iguales”, mientras que “‘Diferencia(s)’ es término descriptivo: quiere decir que de hecho, entre las personas, hay diferencias, que la identidad de cada persona está dada, precisamente, por sus diferencias, y que son, pues, sus diferencias las

que deben ser tuteladas, respetadas y garantizadas en obsequio al principio de igualdad” (Ferrajoli, 1999). Norberto Bobbio insiste en esta idea: “Que los seres humanos nacen libres e iguales quiere decir en realidad que deben ser tratados como si fuesen libres e iguales. La expresión no es la descripción de un hecho, sino la prescripción de un deber” (Bobbio, 1991).

El principio de igualdad aparece enunciado en la Constitución (art. 14 CE). La Ley General de Sanidad (Ley 14/1986, de 25 de abril, en adelante LGS) proscribía todo tipo de discriminación (por ello emplea el término “todos”, art. 10.1). La Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica –en adelante LAP– regula los “derechos y obligaciones de los pacientes” sin establecer diferencia alguna entre ellos (art. 1). En fin, la TRLM “reconoce el derecho de todos los ciudadanos a obtener medicamentos en condiciones de igualdad en todo el Sistema Nacional de Salud” (art. 91.1). Por consiguiente, la mujer embarazada o lactante en tratamiento psicofarmacológico, descriptivamente es diferente (en sus condiciones físicas), mas normativamente es igual (en derechos).

Dos son las fundamentales “diferencias” de la mujer embarazada o lactante sometida a tratamiento psicofarmacológico. La primera concierne a su propio estado de salud (físico, pero también psíquico). La segunda se refiere a la vida dependiente por venir (nasciturus) o ya existente (niño lactante). Las diferencias descriptivas y, al mismo tiempo, la igualdad normativa, dan lugar a un rico repertorio de cuestiones.

La paciente embarazada o lactante con trastornos psíquicos puede verse afectada por los riesgos inherentes a cualquier tratamiento farmacológico, pero además tal tratamiento pudiera originar daños a terceros (nasciturus o niño lactante).

En la Sentencia del Tribunal Constitucional 53/1985, de 11 de abril (especialmente en el Fundamento Jurídico 11), se afrontó el delicado tema de la ponderación de los intereses de la madre gestante y del nasciturus. Lo hizo en un contexto muy determinado –la despenalización de determinados supuestos de aborto–, pero el máximo intérprete de la Constitución hizo afirmaciones que son de especial interés para la materia aquí tratada. Afirmó el Tribunal Constitucional que la prevalencia de la salud de la madre no es inconstitucional, máxime cuando “es de observar que si la vida del nasciturus se protegiera incondicionalmente, se protegería más a la vida del no nacido que a la vida del nacido”. El Tribunal Constitucional por tanto hizo una ponderación de intereses en juego, inclinando la balanza a favor de la madre. Similar operación de ponderación de intereses efectúa el médico, si bien –al mismo tiempo– ha de llevar a cabo una evaluación de riesgos/beneficios.

En efecto, los psicofármacos, eventualmente pueden originar efectos adversos en el embarazo y la lactancia. Y, sin embargo, la paciente con trastornos mentales sigue ostentando el derecho al tratamiento. Como en tantas ocasiones, es preciso hacer una ponderación de riesgos y beneficios. Por ejemplo, en el

caso de los antiepilépticos está constatado el aumento de la incidencia en malformaciones congénitas, pese a lo cual se considera que el riesgo para la embarazada (e incluso para el feto) es mayor en caso de que ocurra una crisis epiléptica por falta de tratamiento; lo idóneo pues es un tratamiento ajustado. A pesar de que su uso crónico en la gestación –especialmente en su fase final- puede dar lugar a complicaciones neonatales, etc., se acepta el uso de antipsicóticos en crisis psicóticas o en pacientes cuyo historial indique un riesgo de descompensación durante el embarazo. En el caso de las sales de litio –que se difunden a través de la placenta humana- se ha constatado igualmente la incidencia en malformaciones congénitas y alteraciones bioquímicas (hipotiroidismo, cardiopatía, hemorragias, hipotonía muscular, etc.), y aunque puede ser recomendable evitar su administración prolongada, se acepta asimismo su uso, en particular en los dos últimos trimestres del embarazo. El uso de ansiolíticos e hipnóticos también debe sopesarse por el riesgo de depresión respiratoria, atonía muscular e incluso síndrome de abstinencia neonatal, razón por la cual se recomienda que no se administren de forma prolongada. En fin, en el caso de los ADs, aunque su uso durante el embarazo puede conllevar inconvenientes, es patente que una cualificada depresión tiene que ser tratada, pues el riesgo para la vida materna y fetal (eventual suicidio de la madre) es un riesgo que, a todas luces, ha de evitarse.

### **4.2.1.2. El consentimiento informado de la mujer embarazada o lactante**

El “consentimiento informado”, se ha erigido en el eje básico y universal en torno al cual giran los derechos del paciente. La Sala de lo Civil del Tribunal Supremo, en su Sentencia de 12 de enero de 2001, expresa su relevancia con términos elocuentes: “El consentimiento informado constituye un derecho humano fundamental, precisamente una de las últimas aportaciones realizada en la teoría de los derechos humanos, consecuencia necesaria o explicación de los clásicos derechos a la vida, a la integridad física y a la libertad de conciencia. Derecho a la libertad personal, a decidir por sí mismo en lo atinente a la propia persona y a la propia vida y consecuencia de la autodisposición sobre el propio cuerpo”.

Tras un fallido intento de regulación (Real Decreto 2082/1978, de 25 de agosto, de normas provisionales de gobierno y administración y garantías de los usuarios), será finalmente reconocido en sede legal (art. 10.6 LGS) y en la actualidad aparece regulado en una norma legal estatal que tiene la condición de básica, la LAP (arts. 2.2, 8-10 y Disp. Adic. 1<sup>a</sup>) y en diferentes normativas autonómicas.

Como punto de partida el derecho a expresar el consentimiento informado se ostenta cuando el médico prescribe un psicofármaco, pues tal actuación pertenece al ámbito de la salud de la paciente (art. 8.1 LAP). Dicho consentimiento se expresará de forma verbal en general, aunque en el supuesto de

que el psicofármaco pueda suponer “riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente” [o sobre el feto o niño lactante, añadimos], será necesaria la formalización de su otorgamiento por escrito (arts. 8.2 y 3 LAP). Por tanto, el hecho de que la paciente padezca un trastorno psíquico, no exime prima facie de la obligación de recabar el consentimiento.

No obstante, existen algunas circunstancias que alteran el precedente principio. La primera, es que la paciente esté incapacitada judicialmente, es decir, se haya dictado una sentencia en tal sentido (art. 199 Código Civil, en adelante CC). La incapacitación cabe cuando concurren “enfermedades o deficiencias persistentes de carácter... o psíquico que impidan a la persona gobernarse por sí misma” (art. 200 CC). Pero habrá que estar a los términos de la sentencia, ya que esta debe determinar la extensión y límites de la incapacitación (art. 760 Ley de Enjuiciamiento Civil). Por tanto, una mujer que solo esté incapacitada en la esfera de gestión patrimonial, sigue ostentando capacidad de autogobierno en el ámbito sanitario.

Ahora bien, aunque la paciente esté incapacitada para tomar decisiones sanitarias, debe ser informada “de modo adecuado a sus posibilidades de comprensión, cumpliendo con el deber de informar también a su representante legal” (art. 5.2 LAP). Rige en suma el principio de facilitar a la paciente la máxima información posible, de acuerdo a su estado y condiciones de entendimiento, aunque la decisión final sobre el tratamiento –en caso de incapacidad- la adoptará el representante legal (art. 9.3.b) LAP). Tampoco puede olvidarse que “la prestación del consentimiento por representación será adecuada a las circunstancias y proporcionada a las necesidades que haya que atender, siempre en favor del paciente y con respeto a su dignidad personal” y que “el paciente participará en la medida de lo posible en la toma de decisiones a lo largo del proceso sanitario” (art. 9.7 LAP).

La segunda circunstancia que puede darse es que la paciente, sin estar legalmente incapacitada, “no sea capaz de tomar decisiones, a criterio del médico responsable de la asistencia, o su estado físico o psíquico no le permita hacerse cargo de su situación”. En tal supuesto, precisamente por carecer la paciente de representante legal, “el consentimiento lo prestarán las personas vinculadas a el [ella] por razones familiares o de hecho” (art. 9.3.a) LAP). Estamos refiriéndonos aquí no a la incapacidad jurídica (que solo puede ser judicialmente declarada), sino a la concurrencia de una incapacidad de hecho o incapacidad natural. La doctrina norteamericana utiliza el término “competencia”, que ha acabado imponiéndose mayoritariamente en el ámbito del derecho sanitario. Muy simplídicamente, en nuestro Derecho podemos distinguir las siguientes capacidades: a) la capacidad jurídica, atributo de la personalidad, que comporta la posibilidad de ser titular de relaciones jurídicas (Castán, 1971; De Castro, 1952), por lo que todo paciente mental posee dicha capacidad (por ejemplo, puede heredar o tiene el deber de pagar impuestos); b) la capacidad de obrar, que es contingente y variable y no existe

en todos los hombres, ni se da en ellos en el mismo grado; es la aptitud o idoneidad para realizar eficazmente actos jurídicos (Castán, 1971; Díez-Picazo y Gullón, 1986), por lo que el paciente mental incapacitado no gozaría de la misma (podría heredar o debería pagar impuestos, pero tales actuaciones las haría otro en su nombre, el representante legal); y c) la capacidad de obrar de hecho o capacidad natural (Albaladejo, 1991; Simón, 2000), pudiendo existir personas plenamente capaces (con capacidad jurídica y con capacidad obrar) que en un momento determinado carecen de capacidad natural (un paciente mental no incapacitado en brote). A la falta de capacidad natural se refiere pues el art. 9.3.a) LAP.

La tercera posibilidad, se refiere al supuesto contemplado en el art. 9.2.b) LAP, es decir que concurra un riesgo inmediato grave para la integridad física psíquica de la paciente, y no sea posible conseguir su autorización; en tal caso se consultará –si ello es posible- a sus familiares o a las personas vinculadas de hecho a ella. De negarse estos a la instauración del tratamiento y ello supusiera un perjuicio para la salud de aquella, el recurso a la autoridad judicial para recabar la autorización parece en tal caso inevitable (Cobrerros, 1988).

En el supuesto de que la paciente no esté incapacitada y sea “competente” (posea “capacidad natural”), el consentimiento ha de ir precedido de información. Obsérvese que aquí, a diferencia de lo que luego se dirá, la información tiene un carácter instrumental: se informa para que la paciente pueda decidir. Como afirmara el Juez Cardozo: “Somos libres solo si conocemos y en proporción a nuestro conocimiento” (Cardozo, 1947). En este sentido la STS 1ª 7.3.2000 afirmó que para que el consentimiento sea eficaz “es preciso que sea un consentimiento informado, es decir, que se preste con conocimiento de causa”. Y a la inversa “conocer no es consentir” (STS 1ª, 10.6.1963). Información y consentimiento son dos momentos diferenciados; el primero sirve para emitir válidamente el segundo. Entre uno y otro, existe el proceso deliberativo. El médico ha de proporcionar información a la paciente, desvelando las implicaciones que pudiera tener un determinado tratamiento para su vida o salud (o para el feto o niño lactante), sus alternativas y riesgos,... La paciente, por su parte, aporta al médico sus preferencias y objetivos vitales (Simón, 2000).

Sobre la cantidad y calidad de la información a dar a la paciente, antes de que esta consienta someterse a un tratamiento farmacológico son pertinentes algunas concreciones.

Debe informarse sobre el diagnóstico y pronóstico y también sobre las alternativas terapéuticas; por ej., sustitución de una especialidad farmacéutica por otra con menores efectos adversos o en diferentes dosis, empleo de otras técnicas de intervención (como psicoterapia). También se informará sobre los beneficios esperables (Lafarga, 1997) y los riesgos eventuales del tratamiento (Meisel y cols., 1977; González, 1990), y ello tanto para la madre como para el hijo.

Acerca de qué riesgos deben comunicarse, Jorge Barreiro considera que hay

que informar de las consecuencias seguras aunque sean accesorias (poco relevantes) y de aquellas que más relevancia tienen, aunque sean menos probables (Jorge, 1990). Lafarga, por su parte, matiza lo anterior indicando que no debería informarse de los riesgos mínimos o accesorios y haciendo especial hincapié en la necesaria personalización de la información (Lafarga, 1997). El Documento del Grupo de Expertos sobre Información Clínica y Documentación, describió que habría que informar de los riesgos típicos de la intervención, de los personalizados, de las contraindicaciones y mostrar la “disponibilidad explícita a ampliar toda la información si el sujeto lo desea” (DGEID, 1997).

Aún estando legalmente reconocido el derecho de la paciente a no aceptar el tratamiento propuesto (art. 2.4 LAP), el facultativo ha de informar a la paciente de los riesgos derivados de dicha negativa (Alonso y Fanego, 2003), ya que la información que se facilite a la paciente debe servirla para tomar su decisión (art. 4.2 LAP) y solo conociendo los pros y los contra podrá llegar a emitir una decisión que sea verdadera manifestación de su voluntad (Gómez, 1997). Incluso debería informarse a la paciente de la preferencia o urgencia del tratamiento y del posible riesgo en demorar la aplicación de la terapia propuesta (Alonso y col., 2003).

Señalar en fin, que algún autor considera que el consentimiento informado ha de ser emitido no solo por la madre, sino también por el padre (Massana, 2000). En realidad no es esto lo que prevé nuestra normativa sanitaria. Ahora bien, no estaría de más –desde una óptica de buena práctica clínica- que, sin perjuicio de que el facultativo recabe el consentimiento de la mujer embarazada, informara –pero siempre con permiso de esta- al padre.

#### **4.2.1.3. La información terapéutica ajena al consentimiento de la mujer embarazada o lactante**

La información sanitaria puede referirse a cuestiones ajenas a la intervención terapéutica concreta, cual es el caso del acceso a “todo dato, cualquiera que sea su forma clase o tipo, que permite adquirir o ampliar conocimientos sobre el estado físico y la salud de una persona” (art. 3 LAP); es decir, es una información sobre datos de la paciente (acceso a la historia clínica, derecho a obtener certificaciones sobre el estado clínico actual y pasado). También puede referirse la información al tipo de prestaciones o servicios sanitarios (art. 12 LAP). O incluso puede centrarse en los problemas sanitarios colectivos (el derecho a la información epidemiológica al que se refiere el art. 6 LAP).

Existe igualmente un tipo de información directamente relacionada con el proceso terapéutico y que es complemento necesario del mismo. Es la llamada “información terapéutica” (Amarilla y Amarilla, 2002), que tiene dos concretas manifestaciones muy relevantes en materia de prescripción y uso de los psicofármacos: a) la información terapéutica sobre el medicamento (indicaciones, contraindicaciones, riesgos, reacciones adversas,...) y b) la información terapéutica acerca de las recomendaciones a seguir durante el tra-

tamiento (estilo de vida y pautas de comportamiento durante el tratamiento). Elemento clave en la prescripción y uso de los psicofármacos es la obligada información que las empresas farmacéuticas han de llevar a cabo acerca de los productos puestos en circulación. Tal obligación dimana de las prescripciones generales sobre defensa del consumidor (art. 12 Real Decreto Legislativo 1/2007, de 16 de noviembre, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley General para la Defensa de los Consumidores y Usuarios y otras leyes complementarias, en adelante TRLGDCU) y, más en particular, por las previsiones contenidas en la normativa sobre medicamentos (art. 15.1 TRLM). Junto a las garantías sobre identificación del medicamento (art. 14 TRLM), los instrumentos a través de los cuales se materializa la información sobre el fármaco son dos, como ya vimos: la ficha técnica y el prospecto.

La justificación de la coexistencia de dos documentos informativos deriva del hecho de que, mientras el profesional requiere una información especializada (“información científica esencial”), la usuaria/paciente requiere una información accesible, razón por la cual “el prospecto deberá ser legible, claro, asegurando su comprensión por el paciente y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica” (art. 15.3 TRLM). Naturalmente el facultativo no puede dejar al albur de la comprensión de la paciente aspectos relevantes sobre el empleo y consecuencias de los psicofármacos. De ahí precisamente que en el momento de la prescripción de uno de estos productos el médico deba dar una información suficiente de aquellos, ya que esta, en cierta medida, forma parte del proceso deliberativo médico-paciente. Es decir, la existencia de un prospecto con información terapéutica no libera al médico del deber informativo sobre los aspectos básicos del uso de psicofármacos. Sobre los aspectos cuantitativos y cualitativos de tal deber procede la remisión a las consideraciones hechas al describir la información previa a la emisión del consentimiento.

En el mismo orden de ideas, ha tenido considerable aceptación en la jurisprudencia anglosajona la doctrina del “intermediario informado” (learned intermediary rule) (Solé, 1997) que, en síntesis, se basa en que el facultativo es un intermediario entre el fabricante de medicamentos y el paciente que goza del privilegio de conocer, de un lado las propiedades e indicaciones y contraindicaciones del medicamento y, de otro, las características personales de su paciente. De la ponderación de riesgos y beneficios que efectúe en cada caso concluirá la pertinencia o no de la prescripción de un determinado fármaco. Se presupone que el facultativo actúa diligentemente, de tal modo que –con independencia de la información que contenga el prospecto– es un cualificado receptor de la información que sobre el producto recibe del fabricante (ficha técnica) y emisor de aquella otra que ha de suministrar a su paciente. Esta doctrina obviamente se circunscribe a medicamentos que precisan receta médica. De la misma se deduce que de no recibir el paciente suficiente información podrá reclamar tanto frente al facultativo como frente al fabricante.

### 4.2.2. El Nasciturus

El “nasciturus” (concebido aún no nacido) carece de “personalidad jurídica”, ya que es el nacimiento el que determina la personalidad (art. 29 CC); esta “se adquiere en el momento del nacimiento con vida, una vez producido el entero desprendimiento del seno materno (art. 30 CC).

A pesar de ello el “nasciturus”, gozó en Derecho Romano y goza en la actualidad de cierta protección jurídica. En nuestro ordenamiento civil al concebido se le tiene por nacido “para todos los efectos que le sean favorables” (art. 29 CC), siempre que nazca con las condiciones antes reseñadas. En el ámbito penal también se le otorga protección, castigándose por ejemplo el aborto fuera de los supuestos legalmente despenalizados (arts. 144-146 CP) o las lesiones que pudieran provocársele (arts. 157-158 CP).

#### 4.2.2.1. Despenalización del aborto por indicación terapéutica

La Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo (en adelante Ley Orgánica 2/2010), en la redacción vigente en el momento en que se escriben estas páginas, garantiza el acceso a la interrupción voluntaria en unas condiciones que, en cualquier caso, han de interpretarse “en el modo más favorable para la protección y eficacia de los derechos fundamentales de la mujer que solicita la intervención, en particular, su derecho al libre desarrollo de la personalidad, a la vida, a la integridad física y moral, a la intimidad, a la libertad ideológica y a la no discriminación” (art. 12). Se sigue pues la idea de considerar la protección de la salud y reproductiva como un derecho de las mujeres (Jaggar, 1974; López de la Vieja, 2013).

Son requisitos comunes a las modalidades de interrupción voluntaria del embarazo, los previstos en el art. 13 de esta Ley: 1º. Que se practique por un médico especialista o bajo su dirección. 2º. Que se lleve a cabo en centro sanitario público o privado acreditado. 3º. Que se realice con el consentimiento expreso y por escrito de la mujer embarazada o, en su caso, del representante legal, de conformidad con lo establecido en la LAP, aunque puede prescindirse del consentimiento expreso en el supuesto previsto en el artículo 9.2.b) LAP.

La interrupción voluntaria a petición de la madre requiere que, además de los requisitos comunes, se cumplan las siguientes condiciones: a) que no hayan transcurridos más de 14 semanas de gestación, b) que se haya informado a la mujer embarazada sobre los derechos, prestaciones y ayudas públicas de apoyo a la maternidad, que se detallan en el art. 17.2 y 4 de la Ley Orgánica 2/2010 y c) que haya transcurrido un plazo de al menos tres días, desde la información mencionada en el párrafo anterior y la realización de la intervención (art. 14 Ley Orgánica 2/2010).

“Excepcionalmente”, según el art. 15 Ley Orgánica 2010, puede interrumpirse el embarazo por causas médicas, siempre que –junto a los requisitos

comunes ya señalados-, concurra alguna de las siguientes circunstancias: a) que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista grave riesgo para la vida o la salud de la embarazada y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por un médico o médica especialista distinto del que la practique o dirija, aunque en caso de urgencia por riesgo vital para la gestante podrá prescindirse del dictamen; b) que no se superen las veintidós semanas de gestación y siempre que exista riesgo de graves anomalías en el feto y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por dos médicos especialistas distintos del que la practique o dirija, o c) cuando se detecten anomalías fetales incompatibles con la vida y así conste en un dictamen emitido con anterioridad por un médico o médica especialista, distinto del que practique la intervención, o cuando se detecte en el feto una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico y así lo confirme un comité clínico.

Por salud se entiende el “estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades” (art. 2.a) Ley Orgánica 2/2010), reproducción casi mimética de la que la Constitución de la OMS de 22.7.1946 incluye en su Preámbulo.

El daño a la salud debe de ser de entidad. No basta con que sean molestias inherentes a la gestación o parto habituales, sino que el riesgo ha de ser superior al normal en todo embarazo. Algún autor considera que el daño que amenace a la salud sea incurable, deje secuelas o incluso sea duradero (Díez, 1989b). En este sentido la STC 53/1985, de 11 de abril declara que “el término ‘grave’ expresa con claridad la idea de que ha de tratarse de un peligro de disminución importante de la salud y con permanencia en el tiempo, todo ello según los conocimientos de la ciencia médica en cada momento” (FJ 10).

Basta la probabilidad del daño, no la seguridad de producción del mismo, por lo que no es preciso que se trate de un peligro actual o inminente.

Adicionalmente se requiere que no exista otro medio menos perjudicial que el aborto para evitar el mal que amenaza. La primitiva regulación sobre despenalización del aborto voluntario (art. 417.bis.1 Código Penal de 1973, en la redacción dada por la Ley Orgánica 9/1985, de 5 de julio) establecía el carácter “necesario” del aborto “para evitar un grave peligro para la vida o la salud física o psíquica de la embarazada”. Aunque en la regulación actual no aparece el término “necesario”, podemos entender que sigue subyacente. A este respecto, la STC 53/1985 afirmó: “el término ‘necesario’ –que se utiliza en el núm. 1 art. 417.bis CP en la redacción del Proyecto- solo puede interpretarse en el sentido de que se produce una colisión entre la vida del ‘nasciturus’ y la vida o salud de la embarazada que no puede solucionarse de ninguna otra forma” (FJ 10). Obviamente no concurrirá tal cualidad cuando la intervención abortiva resulta más peligrosa aún que la propia gestación, parto o crianza. Pero, por el contrario, sí se considera medio eficaz que hace evitable el aborto la existencia de una alternativa médica con serias probabilidades de éxito (Vicente, 1985). Es decir, si el aborto no es eficaz para combatir el

mal, debe quedar desplazado ante otros medios como la provocación de un parto prematuro, la intervención cesárea, el tratamiento del estado depresivo con psicofármacos o incluso el ingreso en una clínica mental, aunque esto último en sí mismo pudiera resultar aún más perjudicial para la salud psíquica de la embarazada (Molina y Sieira, 2000; Díez, 1989b).

Indudablemente la gestación conlleva un conjunto de cambios fisiológicos importantes que pueden desembocar en cuadros patológicos graves (Perera y Sánchez Casas, 1989). Dichos cambios psíquicos en la embarazada pueden ir desde el rechazo al propio embarazo a la vulnerabilidad psicológica relacionada con la estructura de la personalidad. Como describen Suárez y Rubí, los diversos supuestos requieren un tratamiento individualizado. En el caso de psicosis esquizofrénica la indicación de interrupción del embarazo está comúnmente admitida si se certifica con una base sólida que el curso de la enfermedad se agravaría por la gestación. Los trastornos afectivos de curso grave requieren una valoración individual; los trastornos de la personalidad plantean problemas de difícil manejo en situaciones grávidas, ya que es ciertamente difícil trabajar clínicamente la crisis subyacente a la demanda de interrupción del embarazo (si el embarazo se interrumpe, ello tiene el valor de un acting-out más en la vida de la paciente, frecuentemente seguido de nuevos embarazos y subsiguientes demandas; si se deniega, la psicopatología de la mujer la lleva a intentos autolíticos). En las neurosis, si el embarazo es vivido con fuerte ambivalencia o rechazo, puede dar lugar a descompensaciones obsesivas u obsesivo-compulsivas severas que requieren un pormenorizado análisis. Si concurre alcoholismo deben de valorarse ya no solo los riesgos derivados de la propia ingesta para madre y feto, sino el deterioro físico, psíquico y relacional de la alcohólica antes y en el momento del embarazo como factores de riesgo. En la embarazada con toxicomanía el panorama es diferente según sea la sustancia consumida y el grado de dependencia, aunque en general puede hablarse de una situación de alto riesgo bio-psico-social que requiere tener en consideración la personalidad de la toxicómana embarazada, el fracaso que puede comportar la crisis de la maternidad y los apoyos sociales existentes. De otro lado, debe tenerse en consideración la existencia de depresiones y psicosis ligadas directamente a la maternidad. En fin, la deficiencia mental requiere valorar la capacidad para conocer acerca de la maternidad de la mujer embarazada y las posibilidades para ejercer el rol de madre tras el parto, aspecto este último que debe relacionarse con el contexto socio-familiar y los eventuales apoyos que pueda recibir (Suárez y Rubí, 1989).

En el caso de las menores de edad y de las mujeres con capacidad jurídica limitada, tras la reforma operada por la Ley Orgánica 11/2015, de 21 de septiembre, para reforzar la protección de las menores y mujeres con capacidad modificada en la interrupción voluntaria del embarazo, el art. 9.4, pfo. 2º de la Ley 41/2002 establece: “Para la interrupción voluntaria del embarazo de menores de edad o personas con capacidad modificada judicialmente será

preciso, además de su manifestación de voluntad, el consentimiento expreso de sus representantes legales. En este caso, los conflictos que surjan en cuanto a la prestación del consentimiento por parte de los representantes legales, se resolverán de conformidad con lo dispuesto en el Código Civil”.

### 4.2.2.2. Lesiones provocadas al feto por empleo de psicofármacos

Pocos sucesos han tenido tal impacto en la opinión pública y en los medios científicos, acerca de los efectos nocivos de un fármaco en el feto, como el caso de la Talidomida (thalidomide)/Contergan® (González, 2006). Sintetizada la sustancia en 1953 y comercializada con gran éxito a partir de 1957, su efecto era tranquilizante y somnífero y aparentemente tenía varias ventajas sobre otros fármacos (barbitúricos), pues ni era letal a grandes dosis ni era adictiva. Las primeras voces de alarma sobre los efectos perversos del fármaco surgieron en 1961 al constatarse la existencia de graves deformidades en niños nacidos de madres consumidoras del fármaco. Se inició pues una batalla legal, aunque el Tribunal Provincial de Aquisgrán sobreeseyó la causa al adquirir la empresa farmacéutica el compromiso de indemnizar a las víctimas (aunque ello no haya tenido lugar en España). Sin embargo, la experiencia padecida removi6 las conciencias sociales y jurídicas. Hasta entonces la ausencia de noticias científicas sobre actuaciones prenatales lesivas no provocó reflexión alguna sobre la necesidad de una respuesta en clave de actuación penal (Ramón, 2002).

Avanzado el conocimiento científico sobre el origen causal de las lesiones al feto, y ausente de regulación específica en nuestro ordenamiento penal, la respuesta de la jurisprudencia fue ciertamente forzada, haciendo una interpretación extensiva y dudosamente legal del delito de lesiones (SSTS 2ª, 5.5.1988, 1.4.1992, 29.3.1988, 4.10.1990 y 5.4.1995). La Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal (CP en adelante), colmó la laguna regulando por vez primera el delito de lesiones al feto (Latorre, 1995; Gracia y Escuchuri, 2005).

Nuestro CP prevé que a quien dolosamente provoque en un feto, por cualquier medio o procedimiento, una lesión o enfermedad que perjudique gravemente su normal desarrollo o provoque en el mismo una grave física o psíquica, con la pena de prisión de uno a cuatro años e inhabilitación especial para ejercer una profesión sanitaria o para prestar servicios de toda índole en clínicas, establecimientos o consultorios ginecológicos, públicos o privados por tiempo de dos a ocho años (art. 157 CP). En el caso de que dicho delito se cometa por imprudencia grave la pena será de tres a cinco meses de prisión o multa de seis a diez meses (art. 158 CP).

La primera cuestión a analizar es cuál es el bien jurídico que se protege con los tipos penales de los arts. 157 y 158 CP. Descartado que este sea la salud de la madre, que merece una protección penal específica e independiente,

queda por resolver si es el feto en sí o solo el nacido con taras derivadas de un daño infligido en el período fetal. Aunque existe alguna opinión favorable a entender que solo hay delito cuando el daño se materializa en el ya nacido (Rodríguez, 1996), la doctrina científica mayoritaria se inclina por entender que lo que se protege es la salud física y psíquica y la integridad del propio feto (González, 2006).

Sujeto activo del delito lo es cualquier persona (“el que, por cualquier medio o procedimiento, causare en un feto...”, art. 157 CP). Y sujeto pasivo es el feto, no el nacido, ya que este último ya posee la condición de “persona” (González, 2000).

Como señala Gómez Rivero la protección que brinda el precepto indicado es absoluta en varios sentidos: es independiente de la concurrencia de consentimiento o no de la embarazada, ya que no se trata ahora de un conflicto de intereses madre/feto y la protección penal se extiende desde la anidación del ovulo fecundado (no existen espacios de impunidad desde la anidación hasta el nacimiento) (Gómez, 2003). Debe dejarse constancia de la existencia de una polémica entre la jurisprudencia y la doctrina acerca de la delimitación temporal del delito de lesiones al feto. Afirma la STS 2ª, 22.1.1999 que “el comienzo del parto pone fin al estado fetal y ese comienzo surge con el llamado período de dilatación y continúa con el período de expulsión, en ambos tiempos el nacimiento ya ha comenzado” y habida cuenta que no existe en Derecho penal un precepto que señale, como sucede en el Código Civil, la delimitación, a los efectos pertinentes, de la consideración jurídica de la persona [de] lo que no cabe duda es que la conceptualización de la persona a partir del momento en que se inicia el nacimiento se sitúa en la línea de la mayor efectividad de los derechos a la vida, a la integridad física y a la salud que proclaman los artículos 15 y 43 de nuestra Constitución”; similar línea sigue la STS 2ª 29.11.2001.

Por el contrario, la doctrina científica es crítica con esta interpretación jurisprudencial. Muñoz Conde, por ejemplo, considera que el salto cualitativo de feto a persona tiene lugar con la total expulsión del feto del claustro materno (Muñoz, 2002). Del mismo parecer es Gómez Rivero, quien destaca que tendría sentido tal interpretación jurisprudencial en ordenamientos –como el alemán– en el que no existe un tipo específico de lesiones al feto, pero que carece de justificación en ordenamientos como el español que sí contempla tal tipo delictivo (Gómez, 2003). Y de la misma opinión es el Magistrado Andrés Ibáñez en el voto particular que emitió en la STS 2ª 29.11.2001: “la alteridad como atributo, reclama la existencia de una individualidad personal reconocible y plenamente diferenciada; lo que trasladado al campo que aquí interesa remite al ser humano vivo, en cuanto dotado de vida independiente. El feto, incluso a término, que se encuentra todavía dentro del claustro materno no responde conceptualmente a tal exigencia”.

### 4.2.3. El Lactante

El lactante constituye una evidencia arquetípica para la esencia de la responsabilidad ya que “reúne en sí la fuerza, que se testimonia a sí misma, de ser-ya y la implorante impotencia de no-ser-todavía, el incondicional fin intrínseco de todo ser vivo y el tener-que-llegar-a-ser de la capacidad correspondiente”. Lo cierto es que “en él coinciden la más extrema facticidad de la identidad individual, el mayor derecho a ella y la más extrema fragilidad del ser”. Su dependencia, dada la “vulnerabilidad del ser en permanente situación crítica” hace que “la responsabilidad se convierta en un continuo de tales instantes” (Jonas, 1995).

Habida cuenta de que el lactante es “persona” en el sentido jurídico de la expresión (art. 30 CC), gozará de la protección civil y penal en cuanto tal. Mas intensa si cabe, dada su situación de desvalimiento, de dependencia -en la práctica total- de otra/s personas, lo que da lugar a una “protección especial” (Principio 2 Declaración de Derechos del Niño, Resolución de la Asamblea General de Naciones Unidas 1386 (XIV), de 20.11.1959). En nuestro ordenamiento penal serán pues de aplicación los tipos de homicidio -ha de suponerse que imprudente, cuando de empleo de psicofármacos se trata- (art. 138 CP), o de lesiones que, en el caso del menor de doce años, tendrá una penalidad agravada (art. 148.3 en relación con el 147 CP). En nuestro ordenamiento civil serán de plena aplicación las normas correspondientes sobre responsabilidad contractual (art. 1101 CC) y extracontractual (art. 1902 CC).

### 4.2.4. El Facultativo

El facultativo en su actuación dispone de “libertad profesional” (art. 5º de los Principios Europeos de Ética Médica. Conferencia Internacional de Órdenes Médicas de 1987) o como señala el art. 4.7 de la Ley 44/2003, de 21 de noviembre, de ordenación de las profesiones sanitarias: “El ejercicio de las profesiones sanitarias se llevará a cabo con plena autonomía técnica y científica, sin más limitaciones que las establecidas en esta ley y por los demás principios y valores contenidos en el ordenamiento jurídico y deontológico”. Por tanto, en su actuación se rige por los principios de acción indicada y libertad de terapia.

Por aplicación del primero, el facultativo ha de adoptar las mejores medidas posibles dentro de lo exigible; es decir, dentro del límite de sus propias fuerzas, ha de “aplicar la terapia más eficaz”. En virtud del segundo, el médico podrá servirse de la terapia que estime preferible (Silva, 1988). La libertad de terapia ha de ser “convivida, hasta donde nos sea posible, en una interacción positiva, solidaria, comprensiva, constante y con repercusiones individuales y sociales positivas” (Palacios, 1999). Es cierto que en su origen, la libertad de terapia se concebía como un derecho del médico casi ilimitado (Corcoy, 1998). Sin embargo en la actualidad, en general y muy particularmente en lo que aquí interesa en el caso de la farmacoterapia durante el embarazo y lactancia, dicha libertad se encuentra limitada por la necesidad de realizar una ponderación de riesgos y beneficios y por el deber de actuar con un criterio prudencial (el

principio de precaución al que alude el art. 2.f) Ley 14/2007). En este sentido, indicar que son escasas las diferencias existentes entre los listados con categorización de riesgos por empleo de fármacos en el embarazo existentes en diferentes países, como Estados Unidos, Australia y Alemania. El empleo de estas guías puede ser un instrumento útil, aunque meramente indicativo, para el facultativo, que nunca debe olvidar la individualización del tratamiento, o lo que es lo mismo, tener en consideración los diversos factores de riesgo teratógeno (exposición al fármaco durante la organogénesis, dosis, regularidad de uso, interacción con otros factores –otros fármacos, alcohol, drogas,...- y la constitución genética del feto) (Massana, 2000).

La ponderación de riesgos/beneficios exige a su vez un doble plano de reflexión. Por una parte, ha de tenerse en cuenta que estamos en presencia de unos intereses (riesgos/beneficios) que afectan a dos seres y que, por tanto, pueden no ser coincidentes, como ya hemos visto. De otra, ha de tenerse en cuenta la existencia o no de alternativas terapéuticas que, salvaguardando la integridad psico-física de la embarazada, al mismo tiempo sean inocuas para el feto. Esto solo es posible en algunos cuadros clínicos (por ejemplo, los que admitan como solución idónea la psicoterapia). En otros manifiestamente ello no es posible.

En la esquizofrenia se considera que el riesgo de la enfermedad no tratada es superior al del tratamiento psicofarmacológico (ponderación de intereses madre/hijo), lo que aconseja el uso de los antipsicóticos en toda la gestación (indicación terapéutica justificada); por el contrario, y dado que los antipsicóticos se excretan en la leche materna, lo prudente es desaconsejar la lactancia materna, ya que todas las ventajas que pueda tener la lactancia materna el mal hipotético podría evitarse (Bellver y Cañete, 2006).

De ahí precisamente que la decisión clínica (prescripción de psicofármacos en nuestro caso) deba estar presidida por un criterio prudencial. Efectivamente la moderna responsabilidad está unida a una prudencia responsable (Arcas, 2007). Es de obligada cita en este sentido la obra de Jonas, quien inicialmente se centró en el daño medioambiental (Jonas, 1995) y posteriormente abordó el ámbito médico –específicamente el campo de la investigación biomédica- (Jonas, 1997). En el caso de estos fármacos, el mayor rigor de los estándares garantistas para el ensayo clínico, provocan situaciones en las que la ponderación de los riesgos y beneficios es incierta. Hans Jonas considera que las garantías que se establezcan en el ámbito de la experimentación biomédica efectivamente pueden ralentizar el progreso de la ciencia. Ahora bien, “un progreso más lento en la lucha contra la enfermedad no amenaza a la sociedad, por doloroso que pueda ser para aquellos que tienen que lamentar que precisamente su enfermedad no haya sido superada en su momento” (no hay que olvidar que el progreso es un objetivo facultativo, no forzosamente obligatorio). Sin embargo “la sociedad sí se vería amenazada por la erosión de esos valores morales cuya posible pérdida por un impulso demasiado desconsiderado del progreso científico dejaría sin valor la posesión de sus más deslumbrantes éxitos”. Frugalidad y prudencia son pues exigibles en una fase del avance biotecnocientífico, en la que los efectos de la intervención humana (prescripción del psicofármaco) son difíciles de predecir e irreversibles en más de un caso (Schramm y Lang, 2001).

### 4.3. EL SISTEMA DE RESPONSABILIDAD POR EVENTUALES DAÑOS

#### 4.3.1. El sistema de responsabilidad en general

El empleo de psicofármacos puede eventualmente dar origen a responsabilidad del facultativo (y del farmacéutico, aunque no abordaremos aquí esta cuestión), pero también del fabricante del medicamento.

Dicha responsabilidad puede ser penal, la cual es personal e indelegable –art. 27 CP- aunque se pueda asegurar la indemnización derivada de la comisión de un delito –art. 117 CP-. Como es sabido, en el ámbito médico prácticamente las infracciones del deber objetivo de cuidado –imprudencias- monopolizan los casos de responsabilidad penal (Muñoz, 1990). El caso más característico sería recetar un psicofármaco a una embarazada no previendo eventuales daños fetales, en cuyo supuesto podría hablarse de un delito cometido en comisión por omisión (art. 11 CP), ya que el facultativo habría creado una ocasión de riesgo para un bien jurídicamente protegido (feto).

La responsabilidad también puede ser civil. El facultativo es responsable en este ámbito, bien en su ejercicio privado (al contravenir sus obligaciones -1101 CC- o en general por causar daño debido a su culpa o negligencia –art. 1902 CC-), bien indistintamente en su ejercicio privado o público (cuando la responsabilidad civil deriva del daño ocasionado por la perpetración de un delito –art. 116 CP-), aunque en este caso tal responsabilidad sí podría estar asegurada, como acaba de decirse.

Eventualmente puede ser responsable la Administración Sanitaria, ya que esta responde directamente (art. 145.1 Ley 30/1992, de 26 de noviembre de Régimen Jurídico y Procedimiento Administrativo Común, en adelante LRJPAC) de los daños ocasionados como consecuencia del funcionamiento de un servicio público (art. 106.2 CE), funcione este normal o anormalmente (139.1 LRJPAC), siempre que el perjuicio ocasionado sea antijurídico (es decir, sea una lesión que no haya obligación de soportar). Aunque es cierto que el art. 149.2 LRJPAC impone que la Administración exija a sus funcionarios la responsabilidad en que hubieran incurrido por dolo, culpa o negligencia grave, en la práctica este precepto hasta ahora ha sido inédito en su aplicación.

#### 4.3.2. Responsabilidad por los daños ocasionados con motivo de la puesta en circulación de los psicofármacos

En la materia que tenemos entre manos tiene gran interés la eventual responsabilidad del fabricante de psicofármacos por daños ocasionados por sus productos, actualmente regulada en el TRLGDCU.

Dispone el art. 6 TRLGDCU que es “producto todo bien mueble conforme a lo previsto en el artículo 335 del Código Civil”, es decir, todo bien susceptible de apropiación y, en general, todo bien que puede transportarse de un punto a otro. Los psicofármacos son pues “productos”. A su vez se entiende por “producto defectuoso”, “aquél que no ofrezca la seguridad que cabría legítimamente esperar, teniendo en cuenta todas las

circunstancias y, especialmente, su presentación, el uso razonablemente previsible del mismo y el momento de su puesta en circulación” (art. 137.1 TRLGDCU).

Pues bien “los fabricantes y los importadores serán responsables... de los daños causados por los defectos de los productos que, respectivamente, fabriquen o importen” (art. 135 TRLGDCU), aunque “el perjudicado que pretenda obtener la reparación de los daños causados tendrá que probar el defecto, el daño y la relación de causalidad entre ambos” (art. 139 TRLGDCU).

El productor en principio no es responsable si prueba “que el estado de los conocimientos científicos y técnicos existentes en el momento de la puesta en circulación no permitía apreciar la existencia del defecto” (art. 140.1.e) TRLGDCU). Sin embargo, en el caso de medicamentos destinados al consumo humano, los sujetos responsables no pueden invocar esta causa de exoneración de responsabilidad (art. 140.3 TRLGDCU); por tanto, la responsabilidad por productos defectuosos es puramente objetiva en el caso de productos farmacéuticos y servicios sanitarios (STS 1ª 20.9.2006).

En consecuencia de lo dicho, el “productor” (fabricante o importador en la Unión Europea, art. 138.1 TRLGDCU) será responsable por los defectos [de diseño, fabricación o información (Solé, 1997)] del psicofármaco, sin que pueda acogerse a la causa de exoneración de la culpa a la que se refiere el citado art. 140.1.e) TRLGDCU, ni imponer cláusulas abusivas en perjuicio del consumidor (la paciente) (arts. 82 y ss. TRLGDCU).

Los empresarios no pueden utilizar ingredientes, materiales y demás elementos susceptibles de generar riesgos para la salud y seguridad de las personas (art. 13.i) TRLGDCU).

También responden por defectos de diseño; los existentes en un producto que, debidamente fabricado, a la postre no ofrece la seguridad legítimamente esperada. En esta materia cobra singular relieve la existencia de unos conocimientos científicos en la fase de ensayo clínico del psicofármaco (con la correspondiente evaluación de la seguridad del producto), aunque el productor también responde de los daños sobrevenidos por el empleo del fármaco en su día no previstos por el estado de los conocimientos científicos.

Responde el productor asimismo por defectos de fabricación, es decir cuando en dicho proceso se ha producido una anomalía que convierte el producto en inseguro y peligroso. Por lo general, a diferencia del caso anterior, el defecto afecta a algunas series del producto y no a todas. A este respecto, el art. 64 TRLM establece unas concretas garantías para la correcta fabricación de medicamentos y el empleo de materias primas.

La “presentación” es sin duda relevante (De la Vega, 1998) ya que, junto a los defectos intrínsecos del propio producto –defectos de diseño y de fabricación–, pueden concurrir otros defectos extrínsecos –falta o insuficiencia de información, instrucciones o advertencias– (Solé, 1997). Probablemente este defecto constituya el *punctum dolens* de la cuestión.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

En los últimos tiempos, van dictándose sentencias que declaran la responsabilidad del fabricante por incumplimiento del deber de información sobre fármacos. Elocuente es el caso Tobin en Estados Unidos (Barrios, 2001a, 2001b y 2002), en el que se condenó a una empresa farmacéutica por insuficiente información sobre los efectos adversos de un fármaco antidepresivo. En nuestro país, pueden reseñarse las sentencias civiles condenatorias de empresas farmacéuticas como la Sentencia de la Audiencia Provincial de Baleares de 19.7.2000 que pronuncia un fallo condenatorio por omitir en el prospecto reacciones adversas del fármaco conocidas y descritas en la literatura científica o la Sentencia del Juzgado de 1ª Instancia de Valencia núm. 14, de 20 de mayo de 1996, en la que se afirmó que “el paciente y sus allegados, tienen derecho a ser advertidos en el prospecto de los riesgos de los medicamentos e incluso en un lenguaje entendible y veraz, porque ningún ciudadano está obligado a conocer términos científicos, como por ejemplo, extrapiramidal”. Tal nivel informativo –sigue diciendo- tiene lugar mediante el prospecto: “[t]odo prospecto va dirigido al público, al consumidor, para una mejor información, con la finalidad de poder seguir su instrucciones en el supuesto de aparición de síntomas adversos o inesperados, información que en modo alguno va dirigida al profesional”.

#### 4.4. Bibliografía

- Albadalejo M. *Derecho Civil*. Vol. 1. 12ª edic. Bosch. Barcelona. 1991.
- Alonso M, Fanego F. *Comentario a la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica*. Thomson-Civitas. Madrid. 2003.
- Amarilla M, Amarilla N. *La responsabilidad contractual terapéutica en el siglo XXI*. European Pharmaceutical Law Group. Madrid. 2002.
- Arcas P. *Hans Jonas y el principio de responsabilidad: del optimismo científico-técnico a la prudencia responsable*. Editorial Universidad de Granada. Granada. 2007.
- Barrios LF. *Responsabilidad por suicidio como consecuencia del tratamiento antidepressivo (Caso Tobin vs. Smithkline Beecham)*. *La Ley*. 2001a; 7: 1530-1543.
- Barrios LF. *Perspectiva jurídica de la relación entre farmacoterapia antidepressiva y suicidio*. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría*. 2001b; XXI,80: 37-54.
- Barrios LF. *Responsabilidades del fabricante de medicamentos. Legislación comparada*. *Farmacia Profesional*. 2002; 16,1: 24-31.
- Barrios LF. *Introducción: el marco jurídico de los psicofármacos*. En: *Guía para el uso autorizado de psicofármacos en España 2005* (L. Pacheco y J. Medrano, editores). Glosa. Barcelona. 2005: 15-67.
- Barrios LF. *Nueva legislación en torno al uso compasivo del medicamento*. *Oncologyplus*. 2011; 1: 30-41.
- Barrios LF. *Responsabilidad por uso compasivo y off-label de medicamentos*. *Derecho y Salud*. 2014; 24Extra: 28-49.
- Bellver F, Cañete C. *Manejo de psicofármacos en la gestación y la lactancia*. En: *Manual de Psicofarmacoterapia* (Cámara JM, Cañete C, Dualde F, Coords.). Entheos. Madrid. 2006: 453-473.
- Bobbio N. *El tiempo de los derechos*. Sistema. Madrid. 1991.
- Cardozo B. *The Paradox of Legal Science*. En: *Selected Writings of Benjamin Nathan Cardozo*. Margaret Hall Edit. New York. 1947.
- Castán J. *Derecho Civil Español Común y Foral. T. I. Introducción y Parte General. Vol. 2º. Teoría de la relación jurídica. La persona y los derechos de la personalidad. Las cosas. Los hechos jurídicos*. 11ª edic. Instituto Editorial Reus. Madrid. 1971.
- CEFI: *Centro de Estudios para el Fomento de la Investigación. La vida jurídica del medicamento. Efecto de la nueva normativa sobre la titularidad, transferencia, uso y circulación del medicamento*. En: *Jornadas CEFI, Madrid 27.5.1993*. Barcelona. 1993.
- Cobreros E. *Los tratamientos sanitarios obligatorios y el derecho a la salud (Estudio sistemático de los ordenamientos italiano y español)*. HAEE/IVAP. Oñati. 1988.
- Corcoy M. *Libertad de terapia versus consentimiento*. En: *Bioética, derecho y sociedad* (M. Casado, coordinadora). Trotta. Madrid. 1998.
- De Castro F. *Derecho Civil de España, T. II, Vol. 1*, Madrid. 1952.
- De la Vega FL. *Responsabilidad civil derivada del producto defectuoso. Un estudio de la Ley 22/1994 en el sistema de responsabilidad civil*. Civitas. Madrid. 1998.
- DGEID. *Documento del Grupo de Expertos en Información y Documentación Clínica*. Madrid. 1997.
- Díez JL. *El artículo 417 bis del Código Penal y su naturaleza jurídica*. En: *Comentarios a la Legislación Penal, Tomo IX (La reforma del delito de aborto)* (M. Cobo, director y Bajo M, coordinador). EDERSA. Madrid. 1989a.
- Díez JL. *Análisis de los elementos de la causa de justificación del artículo 417 bis del Código Penal*. En: *Comentarios a la Legislación Penal, Tomo IX (La reforma del delito de aborto)* (M. Cobo, director y Bajo M, coordinador). EDERSA. Madrid. 1989b: 152-170.
- Díez-Picazo L, Gullón A. *Sistema de Derecho Civil. Vol. I. Introducción. Derecho de la persona. Autonomía privada. Persona jurídica*. 5ª edic. Tecnos. Madrid. 1986.
- Dworkin R. *Taking Rights Seriously*. Harvard University Press. Cambridge, 1978.
- Ferrajoli L. *Derechos y garantías: la ley del más débil*. Trotta. Madrid. 1999.
- Gómez MC. *La responsabilidad penal del médico*. Tirant lo Blanch. Valencia. 2003.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- Gómez P. *Tratamientos médicos: su responsabilidad penal y civil*. Bosch. Barcelona, 1997.
- González JJ. En: *Compendio de Derecho Penal Español. Parte Especial* (M. Cobo, director). Marcial Pons. Madrid. 2000.
- González L. *La responsabilidad civil del médico*. Bosch. Barcelona. 1990.
- González L. *De la Bioética al Bioderecho. Libertad, vida y muerte*. Dykinson. Madrid. 2006.
- Gracia L y Escuchuri E. *Los delitos de lesiones al feto y los relativos a la manipulación genética. Estudio de los Títulos IV y V del Libro II del Código Penal*. Tirant lo Blanch. Valencia. 2005.
- Jaggar A. *Abortion and a Woman's Right to Decide*. *Philosophical Forum*. 1974; 5,1-2: 347-360.
- Jonas H. *El principio de responsabilidad. Ensayo de una ética para la civilización tecnológica*. Herder. Barcelona. 1995.
- Jonas H. *Técnica, Medicina y Ética: sobre la práctica del principio de responsabilidad*. Paidós. Barcelona. 1997.
- Jorge A. *La imprudencia punible en la actividad médico-quirúrgica*. Tecnos. Madrid. 1990.
- Lafarga JL. *La información sanitaria: Análisis, valoración y propuestas*. En: *Información y documentación clínica. Vol. II. CGPJ-Ministerio de Sanidad y Consumo. Estudios de Derecho Judicial*. Madrid. 1997.
- Latorre V. *Lecciones al feto*. En: Latorre V (Coord.). *Mujer y derecho penal: presente y futuro de la regulación penal de la mujer*. Tirant lo Blanch. Valencia. 1995: 177-207.
- López de la Vieja MT. *Género y derecho a la salud*. En: *Bioética y literatura*. Plaza y Valdés. Madrid. 2013:137-159.
- Massana J. *Psicofármacos y embarazo*. *Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*. 2000;27,6: 331-338.
- Medrano J, Pacheco L, Zardoya MJ. *Uso No Autorizado de Psicofármacos*. *El nuevo Real Decreto 2015/2009. Norte de Salud Mental*. 2009;35: 79-88.
- Meisel A, Roth HL, Lidz CW. *Toward a model of the legal doctrine of informed consent*, *American Journal Psychiatry*. 1977; 134.
- Molina C, Sieira S. *El delito de aborto*. Bosch. Barcelona. 2000.
- Muñoz F. *Derecho Penal. Parte Especial*. 8ª edic. Tirant lo Blanch. Valencia. 1990.
- Muñoz F. *Derecho penal. Parte Especial*. 14ª edic. Tirant lo Blanch. Valencia. 2002.
- Palacios M. *La libertad del médico*. En: *Libertad y Salud*. Fundación Víctor Grífols i Lucas. Barcelona. 1999.
- Perera S, Sánchez-Casas E. *La indicación terapéutica. El grave peligro para la vida o la salud física*. En: *Comentarios a la Legislación Penal, Tomo IX (La reforma del delito de aborto)* (M. Cobo, director y Bajo M, coordinador). EDESA. Madrid. 1989: 257-318.
- Ramón E. *El delito de lesiones al feto*. Comares. Granada. 2002.
- Rodríguez MJ. *Algunas consideraciones acerca del bien jurídico protegido en el delito de lesiones al feto*. *Revista de Derecho Penal y Criminología*. 1996;6: 1069-1081.
- Schramm FR, Lang MK. *Bioética y biotecnología: lo humano entre dos paradigmas*. *Acta Bioética*. 2001;7,2: 259-267.
- Silva JM. *La responsabilidad penal del médico por omisión*. En: *Avances de la Medicina y Derecho Penal* (S. Mir, editor). PPU. Barcelona. 1988.
- Simón P. *El consentimiento informado*. Triacastela. Madrid. 2000.
- Solé J. *El concepto de defecto del producto en la responsabilidad civil del fabricante*. Tirant lo Blanch. Valencia. 1997.
- Suárez T, Rubí ML. *La indicación terapéutica. El grave peligro para la salud psíquica de la embarazada*. En: *Comentarios a la Legislación Penal, Tomo IX (La reforma del delito de aborto)* (M. Cobo, director y Bajo M, coordinador). EDESA. Madrid. 1989: 319-394.
- Vicente J. *El grave peligro para la salud psíquica de la madre en la nueva Ley del aborto*. *La Ley*. 1985. III: 1038-1055.
- Vidal MC. *La evolución de la reglamentación de los medicamentos desde la promulgación de la Ley del Medicamento en 1990. Período 1990-2000. Su problemática*. *Derecho y Salud*. 2000; 8,2: 19-33.

## Sección II

### TERATOGENICIDAD DE LOS PSICOFÁRMACOS Y OTROS ASPECTOS RELACIONADOS CON SU USO

### CAPÍTULO 5

### Clasificación del riesgo teratogénico en relación al uso de psicofármacos

#### 5.1. INTRODUCCIÓN

El consumo de medicación durante el embarazo es bastante común. Las gestantes tienen la necesidad de tomar medicamentos bien porque pueden ser necesarios para la correcta evolución de la gestación o bien porque padecen algún tipo de trastorno crónico (diabetes, epilepsia, asma, enfermedad mental, etc.).

Hay evidencias de que el consumo de medicamentos entre las mujeres embarazadas es más elevado de lo que nos hace pensar. Un estudio realizado por la OMS encontró que el 86% de las embarazadas tomaron un promedio de 2,9 medicamentos durante el embarazo. (CGDUP, 1992). Otro estudio documentó que excluyendo vitaminas, suplementos minerales y hierro, un 81,2% de las embarazadas tomaron algún medicamento (Lupattelli y cols., 2014).

Otro hecho a tener en cuenta es que por cuestiones éticas y legales, no se dispone de estudios clínicos adecuadamente diseñados para determinar la seguridad del uso de los medicamentos durante el embarazo. Los datos disponibles proceden de estudios realizados en animales, registros de exposición en pacientes embarazadas, estudios caso control, estudios de cohortes y estudios de casos aislados, es por eso que se ha de prestar especial atención a la interpretación de los datos según el tipo de estudio.

Se dispone además, de una serie de sistemas de clasificación de medicamentos según su riesgo teratogénico que surgen tras el caso conocido de la talidomida, en un intento por resultar de ayuda en la toma de decisiones en cuanto a la selección de fármacos.

#### 5.2. SISTEMAS DE CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS SEGÚN SU RIESGO TERATOGÉNICO

Consisten por lo general en clasificar los medicamentos según la experiencia obtenida en animales y en personas. Se denominan categorías de riesgo y vienen representadas por una letra. Hay diferencias entre las clasificaciones. A continuación se describe brevemente los sistemas de clasificación más conocidos.

**5.2.1. Sistema FASS (1978).** El sistema sueco fue el primero que basó la clasificación de los medicamentos según su riesgo teratogénico en datos clínicos y en animales. Este sistema comprende 4 categorías identificadas con una letra (A, B, C, D). La categoría B se subdivide a su vez en tres subgrupos (B1, B2, B3).

**5.2.2. Sistema ADEC (1989).** Es el sistema australiano conocido por las siglas ADEC correspondientes al comité del gobierno australiano que lo implantó en 1989,

el Australian Drug Evaluation Committee. Este comité fue sustituido en el año 2010 por el Advisory Committee on Prescription Medicines (ACPM). Es una extrapolación del sistema FASS y del anterior sistema FDA. Incluye cinco categorías, utiliza las mismas letras que el anterior sistema FDA (A,B,C,D,X) con la salvedad de que subdivide la categoría B en tres subgrupos (B1, B2, B3). Desde el punto de vista de su aplicación clínica también presenta limitaciones (TGA, 2011).

**5.2.3. Sistema europeo (2008).** Este sistema no tiene categorías denominadas por letras, se trata de una serie de pautas establecidas por la EMA (Agencia Europea del Medicamento) donde se describen los procesos de cómo integrar los datos clínicos y no clínicos y la forma en que se ha de recoger en la ficha técnica del medicamento la información disponible y las recomendaciones sobre cómo usar los medicamentos durante el embarazo, la lactancia y de cómo el fármaco puede afectar a la fertilidad. De forma similar a como han hecho en las clasificaciones anteriores, se basa en los resultados obtenidos en animales y en humanos. Las recomendaciones que han de aparecer en ficha técnica son nueve modelos de enunciados y se ha de elegir uno en función de si se han observado efectos en animales o no; y si los efectos observados en humanos son de demostrada evidencia o sospechosa evidencia o la experiencia de utilización en mujeres es <300, 300-1000 ó >1000 mujeres expuestas durante el primer trimestre de embarazo con resultado de no incremento de la incidencia de malformación. La redacción final del enunciado ha de ser flexible, de manera que se pueda expresar con claridad los datos de evidencia que darán soporte a las recomendaciones. Se trata por tanto de un sistema con textos narrativos, donde se recogen los estudios disponibles y las recomendaciones de uso en embarazo, lactancia y como afecta a la fertilidad. El inconveniente, que no se dispone información de todos los medicamentos comercializados y que la ficha técnica puede que tarde en ser actualizada (EMA, 2009). La ficha técnica del medicamento es un documento oficial aprobado por la AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios), dirigido a profesionales sanitarios. Es el marco científico y legal en cuanto a la información del medicamento. En este caso, en el apartado 4.6 de la ficha técnica (“Fertilidad, Embarazo y Lactancia”) es donde se debe consultar la información relacionada con uso de medicamentos en el embarazo.

**5.2.4. Sistema FDA (2015).** La Food and Drug Administration norteamericana, desarrolló una primera clasificación en el año 1979. Incluía cinco categorías (A, B, C, D, X). Este sistema, al igual que el resto, tiene algunas limitaciones. La FDA ya propuso en el año 2008 unas normas provisionales, entre las que incluían modificar las categorías sustituyendo las letras actuales por descripciones más detalladas con información sobre el embarazo y la lactancia (FDA, 2008). Finalmente, tras una serie de evaluaciones y argumentaciones públicas, este sistema tan conocido y utilizado en nuestro entorno ha dejado de ser utilizado y ha sido sustituido por un nuevo sistema de clasificación que entró en vigor el 30 de junio de 2015 (FDA, 2014a).

De forma similar a como se ha hecho en Europa, el nuevo sistema establece las nuevas normas que se han de tener en cuenta sobre la información que se ha de incluir en el material de acondicionamiento en relación al uso de medicamentos durante

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

el embarazo y la lactancia. Como resultado, desaparecen las categorías A, B, C, D y X. Estas serán reemplazadas por textos narrativos sobre el riesgo de utilizar medicamentos durante el embarazo y la lactancia, acompañado de datos sobre los estudios que den soporte científico a dicha información, así como consejos a las mujeres que estén o deseen estar embarazadas y a aquellas que deseen dar lactancia materna a sus hijos. Estas normas son aplicables para todos los medicamentos comercializados desde 2001 en adelante, los de nueva autorización con efecto inmediato y los comercializados a partir del año 2001 de forma gradual. El resto de medicamentos no están obligados a adoptar estas medidas, pero para el año 2018 deberán haber eliminado la letra que identificaba su categoría de riesgo. También se incluye una nueva sección sobre información en mujeres y hombres con potencial reproductivo, sobre pruebas de embarazo, anticoncepción e infertilidad y su relación con el medicamento (FDA, 2014; FDA, 2014a; FDA, 2014b).

### 5.3. LIMITACIONES DE LAS CLASIFICACIONES DE RIESGO TERATOGÉNICO

Estos sistemas de clasificación de los fármacos basados en categorías según su riesgo teratogénico en mujeres embarazadas ha resultado demasiado simplista y con algunas limitaciones que hace que sean poco prácticos desde el punto de vista clínico (Addis y cols., 2000; Doering y cols., 2002; Kennedy, 2014; Freeman, 2014; Mehta y cols., 2014).

**No son un sistema graduado de riesgo.** A menudo, estos sistemas de clasificación se ven como un sistema gradual de riesgo, considerando - por ejemplo en las anteriores clasificaciones de la FDA - a la categoría A la más segura y la X de mayor riesgo. El hecho de tener esta percepción podría hacer que algunos prescriptores asumieran esa graduación como una recomendación y no tuviesen en cuenta los textos narrativos que se incluyen en las fichas técnicas.

**No todos los medicamentos comercializados están clasificados.** Faltan medicamentos por clasificar. Tampoco están clasificados los medicamentos que no se encuentran comercializados en EE.UU o Australia y que podrían ser de uso común en Europa.

**No se puede asumir que los datos obtenidos en animales** sean similares a los esperados en humanos, por lo tanto se requiere más atención en el uso de fármacos de los que solo se dispone de datos en animales o los estudios en humanos son inadecuados (categorías B y C de la FDA; categoría B de ADEC). Lo mismo es aplicable a los medicamentos de reciente comercialización que son clasificados, antes de su salida al mercado, en base a los resultados obtenidos en animales al carecer de datos en humanos por razones éticas.

A medida que se conocen nuevos datos, **no se actualizan debidamente las categorías.** En todo caso, si se ha de recalificar a un medicamento siempre se hace hacia una categoría de riesgo “mayor”. La mayoría de los psicofármacos están clasificados como C o D.

Dentro de una misma categoría, **no todos fármacos tienen la misma probabilidad de**

**producir daño.** Por ejemplo, VPA y paroxetina se encuentran, ambos en la categoría D. Sin embargo, VPA está asociado con un riesgo significativamente elevado de efecto teratogénico y secuelas cognitivas y de desarrollo en niños expuestos durante el embarazo, mientras que los datos recogidos para la paroxetina se asocian con ligero aumento de riesgo de padecer defectos graves a nivel cardiaco con respecto a la población general (Kennedy, 2014).

Hay estudios que determinan que en EEUU, alrededor del 85% de los medicamentos comercializados están englobados en las categorías B y C de riesgo teratogénico según la clasificación FDA (Merlob, 2002). La mayoría de los fármacos se encuentran clasificados en la categoría C, considerada un verdadero “cajón de sastre”, que es la categoría que engloba a más de la mitad de los fármacos comercializados en EEUU. Esta categoría comprende medicamentos de los que no se dispone de estudios en mujeres embarazadas, y los estudios en animales han demostrado riesgo fetal o bien no existen. Es también la categoría donde mayoritariamente se engloban los medicamentos de reciente comercialización donde no hay experiencia en mujeres embarazadas por razones obvias.

Ningún sistema de clasificación nos habla del riesgo que supone suspender la medicación. El riesgo de la enfermedad no tratada a menudo es mayor que el potencial de riesgo del medicamento.

## 5.4. FUENTES DE INFORMACIÓN

### 5.4.1. Estudios con animales

Son los llamados estudios preclínicos de seguridad cuyos resultados podemos consultar en el apartado 5.3 “Datos preclínicos sobre seguridad” de la ficha técnica del medicamento. Normalmente se realizan sobre dos o más especies de animales para observar la variación interespecie. Las dosis administradas durante el período de organogénesis suelen ser muy variadas, normalmente muy por encima de la dosis máxima recomendada en humanos basada en mg/Kg/día o mg/m<sup>2</sup> (Koren y cols., 1998; Doering y cols., 2002). En algún caso en que se haya observado efectos teratogénicos, nos pueden indicar la dosis de “no efecto”, con la cual no se observan dichos efectos. En ningún caso los efectos observados pueden ser extrapolados a lo esperado en las personas.

### 5.4.2. Estudios epidemiológicos

– **Publicación de casos.** La publicación de casos aislados puede considerarse un generador de señales, se puede identificar problemas que podrán conllevar una investigación más formal. No pueden determinar causalidad a menos que se describan otros casos con el mismo tipo de exposición y el mismo patrón de malformación.

– **Estudios caso-control,** son estudios retrospectivos donde tendríamos un grupo de casos (ej: malformaciones congénitas graves) frente a un grupo control (sanos) y la ingesta de un medicamento durante el embarazo como el posible agente causal. Es

sabido que hay otros factores de riesgo en la aparición de este tipo de malformaciones (edad materna, consumo de alcohol, ser fumadora, factores ambientales, diabetes, epilepsia...), por lo que la calidad de este tipo de estudios estará influenciada por la selección del grupo control. Los estudios caso-control tampoco sirven para determinar incidencias, es difícil tener bajo control a otros factores de riesgo y suelen presentar sesgo de memoria, las madres que han tenido un niño con malformación suelen recordar más cosas que las que han tenido un hijo sano.

– **Estudios de cohortes**, son los más utilizados para estudiar la seguridad de los medicamentos durante el embarazo. Suelen ser observacionales, no aleatorios y han de existir por lo menos dos grupos, uno de ellos expuestos al factor que se pretende estudiar y el otro no expuesto que actuaría como grupo control. Estos estudios han evolucionado mucho en lo que a psicofármacos se refiere. Aunque no pueden seguir las mismas pautas que los ensayos clínicos, se consideran que tienen un grado de evidencia relativamente alto, siempre que el tamaño de muestra sea adecuado y el grupo control lo más comparable posible al grupo de estudio en cuanto a factores demográficos y otros factores de riesgo asociados con la aparición de malformaciones teratogénicas. El problema principal con el que se encuentran es el número de participantes, que no suele ser muy numeroso. Hay que tenerlo en cuenta ya que la incidencia natural de malformaciones congénitas está en torno al 3% en la población general en EEUU (CDCP, 2008), en Europa hay datos más recientes que indican que la incidencia de malformaciones se encuentra en torno al 2,5% (EUROCAT). De ellas, menos del 1% son causadas por los medicamentos (Larsen y cols., 2015). Precisamente debido a que el valor de este porcentaje se considera poco frecuente, es más apropiado presentar los resultados como razón de odds (OR), aunque muchas veces los vamos a encontrar como riesgo relativo (RR) que es un concepto más fácil de entender para nosotros. El riesgo relativo (RR) representa el cociente entre la proporción de malformaciones en el grupo expuesto y la proporción de malformaciones en el grupo no expuesto. La razón de odds (OR) es otra forma de representar el riesgo, es una medida de la asociación entre una exposición y un resultado. Representa la relación entre la odds de que ocurra malformaciones en el grupo expuesto (número de sujetos con malformaciones/número de sujetos sanos) y la odds de que ocurra una malformación en el grupo no expuesto (número de sujetos con malformaciones/número de sujetos sanos). A mayor número obtenido, mayor asociación. Es importante tener en cuenta el intervalo de confianza 95 %, que cuanto más estrecho sea indicará mayor precisión; y la significación estadística, que para ser estadísticamente significativa, el intervalo de confianza 95% no ha de contener el valor 1. Una vez que obtenemos una OR estadísticamente significativa, hemos de observar si también lo es clínicamente significativa. Finalmente, es importante conocer el riesgo absoluto, que puede ser pequeño y por tanto asumible. Sobre la forma de informar del riesgo, conviene hacerlo utilizando frecuencias naturales y no porcentajes, por ejemplo 1 caso de cada 10 nacidos en lugar del 10%; y referirse siempre a un denominador común, por ejemplo decir 1 de cada 100 y 25 de cada 100, en lugar de 1 de cada 100 y 1 de cada 4 (NICE. Antenatal and postnatal mental health, 2014).

### 5.4.3. Registros

Otra fuente de información muy interesante son los registros de exposición a medicamentos durante el embarazo. Son estudios observacionales prospectivos, donde las embarazos se reclutan después de la exposición a un medicamento, antes de conocer el resultado de su embarazo, incluido cualquier tipo de test o prueba prenatal que pudiera anticipar el resultado final. Se realiza un seguimiento hasta el nacimiento y en algunos casos durante un período posterior. Es recomendable realizar un reclutamiento activo para obtener un número adecuado de mujeres elegibles. Algunas estrategias que se utilizan son información en el etiquetado del producto, material promocional, anuncios en revistas profesionales, cartas dirigidas a profesionales. Normalmente, las mujeres entran a formar parte del registro tras obtener de ellas el consentimiento informado. El reclutamiento de pacientes motivadas puede minimizar las pérdidas de seguimiento y proporcionar una información más completa. El sistema de obtención de datos suele ser la encuesta.

Presentan ventajas frente a la comunicación espontánea de casos, ya que a diferencia de esta, se conoce el numerador (número de casos detectados) y el denominador (número de mujeres expuestas), con lo que se puede estimar el riesgo con mayor aproximación (Kennedy y cols., 2004).

El registro de exposición de medicamentos durante el embarazo puede iniciarse por la industria en cualquier momento. Cuando el propósito de estos registros es evaluar el margen de seguridad, vigilar la aparición de efectos potenciales o detectar señales de seguridad, es conveniente iniciarlo tan pronto como sea posible, muchas veces como parte de estudios de fase cuatro. También, cuando se necesita evaluar una sospecha de aumento del riesgo o cuando se han comunicado una serie de casos (FDA, 2002).

Nos podemos encontrar algunas diferencias entre los registros de cómo reclutan a las embarazadas, como se tienen en cuenta otros factores relacionados con la aparición de malformaciones genéticas o diferencias en la metodología que siguen para la interpretación de los datos, de manera que se hace difícil la reagrupación de datos de diferentes registros. Las diferencias de resultados que encontremos entre ellos han de ser interpretadas en función de la metodología que haya seguido cada uno (Tomson y cols., 2010).

Podemos acceder a algunos de los registros activos de exposición a medicamentos en la página de la FDA:

<http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm251314.htm>

En este enlace se puede consultar el registro nacional de antipsicóticos atípicos (NPRAA) que se estableció en el 2008 en el hospital general de Massachusetts (Boston). Los antipsicóticos en estudio son aripiprazol, asenapina, clozapina, iloperidona, lurasidona, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona y ziprasidona (Cohen y cols., 2015); el registro de antiepilépticos de Norteamérica ADE, establecido en 1997, recoge datos mujeres embarazadas que toman antiepilépticos con diferentes

indicaciones (Holmes y cols., 2004; Hernández-Díaz y cols., 2012). El interés de acceder a las páginas web de estos registros es que además de la información sobre reclutamiento de pacientes, podemos consultar resultados que han ido publicando y noticias de interés.

Otros ejemplos de registros de que no figuran en el listado de la FDA, el registro UKEPR de exposición a antiepilépticos durante el embarazo de Reino Unido, incluye a mujeres con epilepsia con tratamiento y sin tratamiento antiepiléptico (Morrow y cols, 2006). El registro australiano de antiepilépticos AEDs (Australian Register of Antiepileptics Drugs) que desde 1999 recoge datos de mujeres embarazadas expuestas a antiepilépticos durante el embarazo con diferentes tipos de indicación (Vajda y cols., 2011; Vajda y cols., 2012; Vajda y cols., 2014). Actualmente forma parte del proyecto europeo EURAP que es un registro multicéntrico internacional donde participan más de cuarenta países de Europa, Australia y Sudamérica, Asia y Africa. Este registro se estableció en 1999 y desde entonces incluye datos de mujeres embarazadas expuestas antiepilépticos con diferentes indicaciones (EURAP, 2015).

### 5.4.4. Bases de datos administrativas a nivel nacional

No son investigaciones epidemiológicas típicamente dichas. La metodología que se sigue normalmente es la de disponer de una base de datos perteneciente al registro nacional de nacimientos, identificar los casos de malformación y cruzar los datos con los registros de recetas dispensadas en las farmacias a nivel nacional. La selección del grupo de medicamentos a estudiar se realiza en base a la clasificación anatómico terapéutica (ATC) de los medicamentos. Son estudios retrospectivos, no se suele entrevistar a las pacientes. Dentro de la metodología hay que definir claramente que se considera exposición y el tipo de malformación que se va a estudiar. Su principal fortaleza es la disponibilidad de una gran cantidad de datos que puede ser un problema porque se podrían obtener diferencias estadísticamente significativas y de poca relevancia clínica. Los resultados suelen presentarse como razón de odds OR, lo que significa que necesitamos conocer la proporción de casos en la población general para saber realmente cuanto incrementa el riesgo. Es recomendable por ello evitar quedarnos únicamente con la información de los resúmenes estructurados de las publicaciones relacionadas con la exposición a medicamentos durante el embarazo, normalmente acotados a un número límite de palabras y donde en el apartado de resultados, con frecuencia, no aparece el dato poblacional (Einarson y cols., 2006; Einarson y cols., 2012). Otra limitación que tiene este tipo de estudios es que podemos saber cuando se ha retirado el fármaco de las farmacias, pero no podemos garantizar que la paciente lo haya tomado y no se incluyen medicamentos sin receta ni plantas medicinales. No todos los países están preparados para realizar este tipo de estudios, los sistemas de registro de dispensación de recetas han ser fácilmente mecanizados y la identificación del usuario ha de ser inequívoca.

Ejemplos de estudios de este tipo son EUROmediCAT, multinacional europeo, cruza la base de datos de registro de malformaciones de Europa EURAP con la base de datos de dispensación de medicamentos por receta de cada país participante (de

Jonge y cols., 2015). El registro danés de nacimientos incluye datos de los nacidos desde 1973 y el registro de recetas dispensadas en las farmacias recoge datos desde 1995. La identificación de casos de malformación sigue la guía 1.3 EUROCAT. Se han realizado estudios con esta metodología sobre el efecto de los ISRS y riesgo de malformaciones congénitas (Jimenez-Solem y cols., 2012).

#### 5.4.5. Páginas web

Centro de información online de medicamentos de La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Es la fuente de información oficial que da acceso a la ficha técnica de los medicamentos. La información relativa a embarazo, lactancia y fertilidad la podemos encontrar en el apartado 4.6 de la ficha técnica bajo el epígrafe “Fertilidad, Embarazo y Lactancia”.

*<http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>*

La web perinatology.com Drugs in Pregnancy and Breastfeeding. Una de las web más completas en información sobre embarazo y lactancia. Permite el acceso a publicaciones, blogs y otras páginas web relacionadas con el embarazo y la lactancia. Es un recopilador de recursos muy interesante.

*<http://perinatology.com/exposures/druglist.htm>*

La base de datos de lactancia LactMed®, contiene información sobre el nivel de fármacos en la leche materna, en el niño y los posibles efectos adversos en el lactante.

*<http://toxnet.nlm.nih.gov/newtoxnet/lactmed.htm>*

La Organización de Especialistas de Información Teratológica (OTIS) está dedicado a proporcionar información clínica que es precisa y de evidencia a pacientes y profesionales de salud sobre exposiciones durante el embarazo y la lactancia materna. Dispone de hojas de información de medicamentos con consejos para la mujer embarazada, en español e inglés.

*<http://mothertobaby.org/es/fact-sheets/benzodiazepina/>*

Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español SITTE. Servicio de apoyo telefónico a profesionales y usuarias. Se puede acceder a su boletín online PROPUSITUS, hojas informativas que recogen algunos aspectos relacionados con las malformaciones y otros defectos congénitos.

*<http://www.fundacion1000.es/fundacion1000>*

### 5.5. Bibliografía

- Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk classification systems for drug use during pregnancy: are they a reliable source of information? *Drug Saf.* 2000 Sep;23(3):245-53.
- CDCP: Centers for Disease Control and Prevention. National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5701a2.htm> [acceso 15/01/2016]
- Cohen LS, Viguera AC, McInerney KA y cols. Establishment of the National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics. *J Clin Psychiatry.* 2015 Jul;76(7):986-9.
- Collaborative group on drug use in pregnancy. Medication during pregnancy: an intercontinental cooperative study. *Int J Gynecol Obstet.* 1992; 39: 185-96.
- de Jonge L, Garne E, Gini R y cols. Improving Information on Maternal Medication Use by Linking Prescription Data to Congenital Anomaly Registers: A EUROmedICAT Study. *Drug Saf.* 2015 Nov;38(11):1083-93.
- Doering PL, Boothby LA, Cheok M. Review of pregnancy labeling of prescription drugs: Is the current system adequate to inform of risks? *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187:333-9.
- Einarsen TR, Lee C, Smith R y cols. Quality and content of abstracts in papers reporting about drug exposures during pregnancy. *Birth Defects Res (Part A).* 2006;76(8): 621-8.
- Einarsen A. Publishing statistically significant results with questionable clinical importance: focus on antidepressant use in pregnancy. *J Clin Psychiatry.* 2012 Nov;73(11):1443-6.
- EMA European Medicines Agency. Guideline on risk assessment of medicinal products on human reproduction and lactation: from data to labeling. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2009/09/WC500003307.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003307.pdf) [acceso el 10/01/2016]
- EUROCAT. European Surveillance of Congenital Anomalies. Disponible en: <http://www.eurocat-network.eu/> [acceso el 15/01/2016]
- EURAP. An International Antiepileptic Drugs and Pregnancy Registry Interim. Report November 2015. Disponible en: [http://www.eurapinternational.org/pdf/private/reports/Rep\\_Nov\\_2015.pdf](http://www.eurapinternational.org/pdf/private/reports/Rep_Nov_2015.pdf) [acceso 27/01/2016]
- Freeman MP. *Psychiatric Times. Prescribing Psychotropics for women of childbearing (2014).* Disponible en: <http://www.psychiatristimes.com/psychopharmacology/prescribing-psychotropics-women-childbearing-potential> [acceso 26/01/2016]
- Hernández-Díaz S, Smith CR, Shen A y cols.; North American AED Pregnancy Registry. Comparative safety of antiepileptic drugs during pregnancy. *Neurology.* 2012 May 22;78(21):1692-9.
- Holmes LB, Wyszynski DF, Lieberman E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Arch Neurol.* 2004 May;61(5):673-8.
- Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M y cols. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital malformations: a nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2012;2:e001148.
- Kennedy D (2014). *Classifying drugs in pregnancy.* *Aust Prescr.* 2014;37:38-40.
- Kennedy DL, Uhl K, Kweder SL (2004). *Pregnancy Exposure Registries.* *Drug Safety.* 27: 215-28.
- Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH y cols. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breastfeeding. *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2015;(445):1-28.
- Lupattelli A, Spigset O, Twigg MJ y cols. Medication use in pregnancy: a cross-sectional, multinational web-based study. *BMJ Open.* 2014 Feb 17;4(2):e004365.

- Merlob P (2002). *Letters to the editor. Teratology.* 66:61–62.
- Mehta N, Chen K, Powrie RO. *Prescribing for the pregnant patient. Cleve Clin J Med.* 2014;81(6):367-72.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E y cols. *Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 Feb;77(2):193-8.
- NICE. *National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance 2014.* Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>
- TGA Therapeutic Goods Administration. *Australian categorisation system for prescribing medicines in pregnancy.* 2011. Disponible en: <http://www.tga.gov.au/australian-categorisation-system-prescribing-medicines-pregnancy> [acceso el 15/01/2016]
- Tomson T, Battino D, Craig J y cols.; ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Pregnancy registries: differences, similarities, and possible harmonization. Epilepsia.* 2010 May;51(5):909-15.
- US Food and Drug Administration (FDA) (2002). *Guidance for industry: establishing pregnancy exposure registries. Agosto 2002.* Disponible en: <http://www.fda.gov/downloads/drugs/guidancecomplianceregulatoryinformation/guidances/ucm071639.pdf> [acceso 18/01/016]
- US Food and Drug Administration (FDA). (2008). *Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling. Federal Register,* 73:30831-30868. Disponible en: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2008-05-29/pdf/E8-11806.pdf> [acceso el 18/01/2016]
- US Food and Drug Administration (FDA). (2014). *Pregnancy and lactation labeling.* Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/DevelopmentResources/Labeling/ucm093307.htm> [acceso el 10/01/2016]
- US Food and Drug Administration (FDA). (2014a). *FDA issues final rule on changes to pregnancy and lactation labeling information for prescription drug and biological products.* Disponible en: <http://www.fda.gov/newsevents/newsroom/pressannouncements/ucm425317.htm> [acceso 18/01/2016]
- US Food and Drug Administration (FDA). (2014b). *Content and Format of Labeling for Human Prescription Drug and Biological Products; Requirements for Pregnancy and Lactation Labeling.* Disponible en: <https://www.gpo.gov/fdsys/pkg/FR-2014-12-04/pdf/2014-28241.pdf> [acceso 18/01/2016]
- US Food and Drug Administration (FDA). *Women's Health Research. List of pregnancy registries.* Disponible en: <http://www.fda.gov/ScienceResearch/SpecialTopics/WomensHealthResearch/ucm251314.htm> [acceso 18/01/2016]
- Vajda FJ, Graham J, Hitchcock AA y cols. *Foetal malformations after exposure to antiepileptic drugs in utero assessed at birth and 12 months later: observations from the Australian pregnancy register. Acta Neurol Scand.* 2011;124(1):9-12.
- Vajda FJ, Graham J, Roten A y cols. *Teratogenicity of the newer antiepileptic drugs-the Australian experience. J Clin Neurosci.* 2012;19(1):57-9.
- Vajda FJ, O'Brien TJ, Lander CM y cols. *The teratogenicity of the newer antiepileptic drugs - an update. Acta Neurol Scand.* 2014;130:23–238.

### CAPÍTULO 6

#### Ansiolíticos e hipnóticos en el embarazo

### 6.1. INTRODUCCIÓN

El uso terapéutico de los fármacos ansiolíticos e hipnóticos suele estar mayoritariamente ligado a los denominados Trastornos Mentales Leves (TML), aunque también en los Trastornos mentales Graves (TMG) es común y muchas veces necesario añadir estos fármacos al tratamiento principal, con objeto de intentar una mejor regulación de la angustia y/o del sueño. Por otro lado, las patologías del espectro de la ansiedad son habitualmente consideradas por la mayor parte de los profesionales sanitarios como “menores” y, si bien esta perspectiva puede ser cierta si utilizamos el ítem de gravedad frente a otras patologías psiquiátricas, también es cierto que muchos de los pacientes que padecen, por ejemplo, crisis de pánico severas tienen un nivel de sufrimiento muy elevado, no siendo tampoco extraño que un relativamente alto porcentaje de estos casos presente cuadros depresivos comórbidos y conductas de evitación agorafóbicas, altamente incapacitantes para su vida cotidiana, que muchas veces precisaran del uso de medicación.

Sin embargo, suele ser habitual la recomendación de evitar el uso de ansiolíticos e hipnóticos durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre del mismo (fundamentalmente por el riesgo de malformaciones congénitas) y en el período alrededor del parto (por el mayor riesgo de presentación de diversos síndromes perinatales), aunque sobre estas cuestiones no se ha conseguido aún un consenso unánime. Detrás de esto último están, como en casi todos los estudios sobre fármacos y embarazo, diversos factores, tales como la heterogeneidad en la metodología y los datos, junto a la imposibilidad ética de realizar diseños adecuados en la población de madres embarazadas. Todo ello sin olvidarnos de uno de los grandes artefactos en los estudios, como es el hecho de que - en muchas ocasiones - para cuando la paciente sabe que se ha quedado embarazada han pasado ya varias semanas de embarazo, con lo cual el feto ha podido estar expuesto a diversas sustancias potencialmente teratógenas (fármacos de libre dispensación, consumo de bebidas alcohólicas o tabaco, etc.), u otro tipo de agresores (infecciones víricas, etc.), como ya se ha señalado anteriormente.

### 6.2. TERATOGENICIDAD

La talidomida, fármaco prescrito a finales de los 50 como antiemético con efectos ansiolíticos y cuyos nefastos resultados pusieron en alerta a las autoridades sanitarias sobre las alteraciones fetales tras su uso en el embarazo, era un derivado de la piperidina (a través de la cual se sintetizan muchos APs). Quizás esto influyó posteriormente en desarrollar una especial precaución respecto al uso de tranquilizantes

durante la gestación, pero actualmente se considera que la importancia cuantitativa del riesgo respecto al consumo de BDZs en el embarazo y la posibilidad de desarrollo de teratogenicidad ha sido, históricamente, exagerada. (Benabarre y cols., 1998; Amor y Vallejo, 2000; González y cols., 2000). Esto es especialmente manifiesto desde los metaanálisis del grupo de Altshuler, quienes en 1996 revisaron catorce trabajos anglosajones específicos sobre embarazo y BDZs, publicados entre 1966 y 1995 (Altshuler y cols., 1996), concluyendo que la exposición prenatal a BDZs se acompaña de un cierto riesgo de hendidura del paladar oral en el RN. Pero, cuantitativamente, este riesgo aumenta con el uso de alprazolam en el primer trimestre desde el 6/10.000 (0,06%) en madres que no han consumido BDZs, al 7/1000 (0,7%) en las madres que si las consumieron. Es decir, el incremento de riesgo es estadísticamente significativo, pero clínicamente es un riesgo muy bajo, en torno al 1/100 pacientes expuestas a las BDZs. En la clásica revisión de Altshuler, ya citada, los autores concluyen que el riesgo relativo de hendidura palatina y labial es mayor con el uso de diazepam y alprazolam en el primer trimestre, si bien estos autores señalan que los trabajos analizados difieren metodológicamente en el tipo de BDZ estudiada, las dosis de las mismas, la heterogeneidad de las madres y el tiempo de exposición fetal a los fármacos. Y solo en cuatro estudios de los catorce analizados, encuentran una metodología similar. En síntesis, lo importante es destacar el riesgo “absoluto” y no el riesgo “relativo” y creemos que a las pacientes no hay que priorizarles la explicación de que el riesgo se multiplica por 10 si se toma alprazolam, sino que no llegan a 1 de cada 100 madres que toman este producto durante la gestación las que pueden tener problemas con el RN. A nuestro entender, el grado de angustia y la influencia en la toma de decisiones que se transmite con una u otra información es radicalmente distinta e, incluso, revisiones posteriores, analizando el uso general de las BDZs en primer trimestre del embarazo (Wisner y Schaefer, 2015), cifran la presencia de hendidura palatina, sorprendentemente, en 1/1000 fetos expuestos.

En la línea de lo señalado, una revisión de más de 1.300 embarazos sobre la exposición a alprazolam durante el primer trimestre tampoco encontró un exceso significativo de hendiduras orales, ni otras malformaciones en el RN (Newport y cols., 2006). Y en la base de datos de la empresa fabricante del alprazolam entre 1991 y 1999, cuyo eje es el sistema de informes voluntarios sobre la exposición de alprazolam durante la gestación, tampoco se encuentran diferencias significativas respecto a los resultados de embarazos sin exposición a BDZs (Stowe y cols., 2000).

Además, otros trabajos muestran datos diferentes, como el estudio de casos/controles de Eros y cols. (Eros y cols., 2002), en el que no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de exposición prenatal a diversas BDZs, entre más de 38.000 lactantes con malformaciones congénitas y más de 23.000 lactantes control sin ellas. Asimismo, amplios metaanálisis realizados en 1998 y 2011 (Dolovich, 1998; Enato, 2011) sobre la seguridad fetal de las BDZs, con estudio de más de un millón de embarazos concluyeron que, en general, dichos fármacos no incrementan el riesgo fetal de malformaciones mayores, aunque los estudios caso-control si muestran un incremento del riesgo de fisuras orales en el RN. De manera similar el grupo de Iqbal, tras un metaanálisis de publicaciones anglosajonas sobre el tema entre

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

1996 y 2000, deduce que el uso de diazepam y clordiazepóxido en el embarazo parece seguro, recomendando mayor prudencia para el uso de clonazepam, lorazepam y alprazolam (Iqbal y cols., 2002). No obstante, debe tenerse en cuenta que aunque estos autores encuentran una mayor casuística del diazepam respecto a otras BDZs - y por ello pueden obtener conclusiones más extensas respecto a este fármaco -, ellos mismos señalan que esto puede ser debido a que esta BDZ fue la más prescrita en el mundo hasta el principio de los años ochenta. Y la prudencia respecto al uso de otras BDZs podría tener más que ver con la menor casuística de uso de estas. En todo caso, reiteramos que siempre que los datos provengan de un metaanálisis respecto a psicofármacos y embarazo hay que considerar la heterogeneidad de las poblaciones y datos estudiados, por lo que las conclusiones obtenidas deben exponerse con mucha precaución, especialmente en el sentido inequívoco causa-efecto que se ha expuesto en el Prefacio.

Sin embargo, aunque que hoy en día uno de los principios activos sobre el que se dispone de mayor experiencia en estos temas sigue siendo el diazepam, los datos actuales indicarían que no sería la BDZ de primera elección (Kuper, 2007). Respecto a este fármaco, Fernández y cols. señalaron en 1998 un aumento de riesgo de malformaciones 3,7 mayor si el diazepam se asocia a consumo de tabaco, respecto al consumo de tabaco sin diazepam (Fernández y cols., 1998). Pero otros estudios, como el análisis de una base de datos del Reino Unido entre 1990 y 2010, con niños cuyas madres habían tomado diversas BDZs (un total de 1159 expuestas a este fármaco durante el primer trimestre), no encontraron incremento del riesgo de anomalías congénitas mayores, tras compararlos con un grupo de madres afectas de ansiedad y/o depresión pero que no habían sido medicadas con fármacos en el primer trimestre y otros grupo de madres no afectas de ambas patologías (Ban y cols., 2014). Sin embargo, a otros autores (Källén y cols., 2013) les parece recomendable evitar el alprazolam ya que, analizando el registro médico sueco de nacimientos entre 1996 y 2011, encuentran que el uso de esta BDZ supone el doble de riesgo de malformaciones, especialmente cardíacas (defectos septales), respecto al uso de otras BDZs.

Por otro lado, con los estudios de farmacocinética en las embarazadas, se sabe que las BDZs atraviesan la placenta y que algunas de ellas pueden acumularse en el feto tras la administración prolongada a la madre. No obstante, dentro de las diversas BDZs también existen diferencias en cuanto a este supuesto. Por ejemplo, el cociente materno-fetal de las concentraciones plasmáticas de diazepam en el momento del parto suele ser superior a 1, mientras que los correspondientes al lorazepam son inferiores a 1. (Newport y cols., 2006). Al margen del motivo nuclear de dichas diferencias, parece haberse demostrado que la transferencia placentaria de lorazepam es inferior a la que presenta el resto de las BDZs, lo que hace pensar en dicho fármaco como una de las BDZs de primera elección durante la gestación. Por contra, la eliminación neonatal de dicho producto parece ser especialmente lenta - aunque hay otras BDZs más lentas aún -, encontrándose concentraciones hasta varios días después del parto. Y esto sugeriría evitar dicha BDZ en los días previos al parto (Whitelaw y cols., 1981). Y por otro lado, el menor paso hepático del lorazepam, respecto a otras BDZs, sería otro argumento para considerarla como de primera elección en el

embarazo, ya que el metabolismo hepático se altera durante el embarazo (Cabañas y cols., 2002). Sin embargo, el uso de dicho fármaco también ha sido relacionado con malformaciones como atresia anal (Iqbal y cols., 2002; Grover y cols., 2006). Pero, por el contrario, en un estudio llevado a cabo sobre cincuenta y tres lactantes cuyas madres habían recibido lorazepam por vía oral antes del parto no se encontraron signos de toxicidad, salvo un mínimo retraso en el inicio de la lactancia aunque, como señalaremos después, si hubo más problemas respecto a las madres que recibieron lorazepam intravenoso a dosis mayores (Whitelaw y cols., 1981). Finalmente cabe señalar que autores con gran experiencia en el campo que nos ocupa (Kuper, 2007) consideran que el lorazepam sería la BDZ de elección, al coincidir en ella el que se asocia a menor concentración placentaria que el diazepam, no tener metabolitos activos, ser de alta potencia y tener una buena absorción. De la misma opinión es la AAP, cuyo Comité de Drogas piensa que, en tratamientos “agudos” para el pánico, lorazepam y alprazolam son preferibles a diazepam y clonazepam, pero para un tratamiento “preventivo” del mismo trastorno en embarazadas, lorazepam sería preferible a alprazolam, entre otros motivos porque con este fármaco no se han apreciado síndromes de abstinencias neonatales, que si se han descrito con alprazolam (American Academy of Pediatrics, 2000).

Otros autores abogan por el uso de clonazepam como la primera BDZ de elección en la gestación, de tener que usarse alguna (Amor y Vallejo, 2000; Stowe y cols., 2000; Newport y cols., 2006), ya que parece mostrar un riesgo teratogénico mínimo. Incluso hay autores que se atreven a postular que no se detecta clonazepam en la sangre del cordón umbilical cuando las dosis diarias están entre 0,5-1 mg./día; existiendo ausencia de toxicidad neonatal con el uso de este fármaco a dosis de 0,5-3 mg./día y apareciendo el riesgo de la misma a partir de 5 mg./día (Fernández y cols., 1998). Sin embargo, también hay trabajos que relacionan a este producto con malformaciones fetales, tales como cardiopatía congénita y defectos del septo ventral (Grover y cols., 2006); aunque los mismos autores señalan que, en la mayor parte de los casos, el clonazepam había sido usado junto con otros antiepilépticos y además hacen mención a un estudio de más de 10.000 casos de malformaciones congénitas, donde el uso de este fármaco no tenía relevancia significativa en las mismas.

Lo curioso es que el uso de clonazepam durante el embarazo, salvo si es para tratar una epilepsia, supondría un cierto problema en España ya que dicho producto no está - incomprensiblemente - autorizado en nuestro país para los síndromes ansiosos, lo que obligaría, en buena praxis, a utilizar las condiciones del uso “no autorizado”, como ya hemos señalado en otro contexto (Medrano y cols., 2009). Sin embargo, en una decisión tan compleja como es el medicar a una embarazada, creemos que elegir esta alternativa quizás generase un plus añadido de angustia a la paciente y sus familiares por lo que esto también debe tenerse en cuenta a la hora de elegir el fármaco, ya que pensamos que difícilmente una paciente va a comprender que le estemos proponiendo un fármaco para una patología para la cual no está autorizado y que, además, lo estemos haciendo durante su embarazo. En todo caso, el grado de aceptación profesional o científica que tenga una prescripción también resultará un factor fundamental a la hora de tomar una decisión en este contexto. Por ejemplo, aunque

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

no aparezca como autorizado en la ficha técnica española, el uso de clonazepam en las patologías ansiosas no solo cuenta con el respaldo de abundante bibliografía, sino que además está autorizado en otros países y recomendado en numerosas guías de práctica clínica. Sin embargo, esto no es tan obvio, por ejemplo, con el uso del topiramato que, aunque frecuentemente usado para el denominado “trastorno del control de impulsos”, apenas cuenta con el respaldo que estamos mencionando.

Lo que sí parece evidente es que hay BDZs cuyo uso no sería aconsejable en la gestación, debido a que el riesgo de uso supera claramente el beneficio, lo que ha motivado que recibieran hasta ahora la categoría “X” en la clasificación americana de la FDA (como puede apreciarse en el capítulo 5, la clasificación de la FDA acaba de modificarse hace unos meses y el nuevo sistema se encuentra aún en proceso de desarrollo, pero es seguro que desaparece el sistema clasificación por letras, aunque el cambio se producirá de forma gradual). Todas estas BDZs a las que nos referimos se usan como hipnóticos y son el estazolam y el temazepam (no comercializados actualmente en España), junto al flurazepam, quazepam y triazolam, que continúan comercializados a día de hoy. La clasificación australiana ADEC (ver Tabla 6.1) era mucho más laxa que la FDA, a la hora de clasificar estos compuestos, pero nuestra opinión es que - tal y como pueden complicarse las cosas en una hipotética demanda legal contra el prescriptor - el márchamo que la FDA ha concedido hasta ahora a estas tres BDZs desaconseja totalmente su uso en el embarazo. Sin embargo y como anécdota, no deja de ser curioso que en los EE.UU de America, donde la FDA es omnipotente y las repercusiones legales son aún más estrictas, se sigan usando fármacos adscritos a la categoría “X” (no solo son las BDZs) durante el embarazo (Cooper y cols., 2004).

**TABLA 6.1: BENZODIAZEPINAS DESACONSEJADAS POR LA FDA EN EL EMBARAZO**

<b>Fármaco</b>	<b>Nombre comercial español</b>	<b>Uso principal</b>	<b>Comentarios</b>
Estazolam	No comercializado actualmente en España	Hipnótico	Categoría X de la FDA hasta ahora. El ADEC no lo clasifica
Temazepam	No comercializado actualmente en España	Hipnótico	Categoría X de la FDA hasta ahora. El ADEC lo clasificaba como “C”
Flurazepam	Dormodor®	Hipnótico	Categoría X de la FDA hasta ahora. El ADEC lo clasificaba como “C”
Quazepam	Quiedorm®	Hipnótico	Categoría X de la FDA hasta ahora. El ADEC no lo clasifica.
Triazolam	Halcion®	Hipnótico	Categoría X de la FDA hasta ahora. El ADEC lo clasificaba como “C”

Respecto al uso de ansiolíticos no benzodiazepínicos - como pueda ser la pregabalina - resulta difícil extraer conclusiones en pacientes psiquiátricas ya que la mayoría de las publicaciones sobre el uso de este fármaco se refieren a pacientes epilépticas o afectas de dolor neuropático, no siendo del todo correcto trasladar las conclusiones obtenidas en estos estudios a las pacientes psiquiátricas no epilépticas. No existen, por tanto, datos suficientes sobre la utilización de pregabalina en mujeres embarazadas afectas de patologías ansiosas para poder extraer conclusiones válidas, si bien los estudios preclínicos de este fármaco en animales han demostrado diversas alteraciones (Baldwin y cols., 2013). Por ello y aunque estas lesiones no se han detectado en humanos, no parece prudente usarla por el momento en gestantes, y si la mujer está en edad fértil lo más aconsejable es que utilice un método anticonceptivo mientras tome el fármaco.

En cuanto a otros fármacos no benzodiazepínicos, la buspirona, ya no comercializada en España, recibe la categoría "B" en la FDA y no parece que se hayan descrito alteraciones fetales (Wisner y cols., 2015), incluso su uso se ha descrito como protector en estudios en animales en gestación (Butkevich y cols., 2011), por lo que, en principio, sería extraño - aunque no imposible - el desarrollo de teratogénesis.

En el caso del hipnótico zolpidem, los datos recientes aconsejan evitar su uso especialmente en el 2º y 3º trimestre, por incremento del riesgo de secuelas perinatales, pero no han mostrado un incremento significativo de las malformaciones fetales durante su uso en el primer trimestre (Wang y cols., 2010; Wikner y cols., 2007-a, 2007-b, y 2011).

En el caso de otros hipnóticos no benzodiazepínicos, el zaleplon ya no está comercializado en España; sobre la eszopiclona no existen datos suficientes y respecto a zopiclona, las escasas poblaciones estudiadas no parecen mostrar problemas de teratogenicidad (Wikner y cols., 2011; Ban y cols., 2014; Wisner y cols., 2015).

En síntesis, habría que procurar evitar el uso de BDZs durante el primer trimestre, especialmente las semanas 3ª a 11ª, por el mayor riesgo de teratogenicidad (García y cols., 2012), aunque la posibilidad de producirse efectos adversos persiste a lo largo de toda la gestación. Esto será así siempre que tengamos una alternativa razonable y factible, cosa que no siempre es posible. Y además debemos asegurarnos y reevaluar continuamente que esta alternativa funciona y la paciente ha mejorado o, al menos, no ha empeorado.

De necesitar usar alguna BDZ, parece que el lorazepam y el clonazepam serían las de primera elección, aunque las peculiaridades de autorización farmacológica en nuestro país hacen más fácil decantarse por la primera. Y si la paciente ya las está tomando, la supresión no debe ser brusca, sino paulatina - y esto es válido en general para el resto de los psicofármacos -, porque en estos casos pueden presentarse serios problemas, al margen de que igual no se consigue evitar el supuesto impacto negativo de estos sobre el feto, dado que - en ocasiones - la gestante tiene constancia de su embarazo cuando han transcurrido ya varias semanas del mismo y con ellas, el periodo de mayor riesgo teratogénico.

### 6.3. SÍNDROMES PERINATALES

Los estudios relativos a las alteraciones perinatales tras el uso de BDZs durante el embarazo son más numerosos que los referentes a la teratogenicidad y por regla general encuentran más alteraciones en los niños cuyas madres han sido expuestas al tratamiento con ansiolíticos o hipnóticos durante el embarazo. Entre ellas destacan la mayor proporción de partos prematuros, el bajo peso al nacer y la peor adaptación neonatal, que se sintetizan en un mayor riesgo de peor pronóstico neonatal (Sutter-Dallay y cols., 2015). De aparecer los síntomas de peor adaptación neonatal, la mayoría de estos síntomas suceden dentro de las primeras 48 horas después del nacimiento.

Los más interesantes son el “síndrome del lactante hipotónico” - caracterizado por hipotermia, sopor, respiración apneica, succión débil, baja puntuación en el Apgar y dificultades para la alimentación - y el “síndrome de “abstinencia neonatal”, con hipertonia, hiperreflexia, inquietud, irritabilidad, convulsiones, insomnio, temblor, llanto incontrolable, bradicardia, distensión abdominal y cianosis (Mazaira, 2005), que se presentan habitualmente tras habersele prescrito diversas BDZs a la gestante poco antes del parto (American Academy of Pediatrics, 2000; Newport y cols., 2006). Los síntomas del último cuadro pueden aparecer tras el parto y a veces hasta varias semanas más tarde e incluso se ha descrito que pueden durar varios meses, dependiendo del grado de consumo de la madre y las características de la BDZ empleada, aunque la mayoría de ellos se observan -como hemos dicho - dentro de las primeras 48 horas después del parto, con lo que suele considerarse suficiente un periodo de observación de 72 horas para detectarlos, siendo excepcional su presentación pasados 6 días del parto (Kieviet y cols., 2013).

En relación a esto, resulta interesante señalar que, por ejemplo, el diazepam y sus metabolitos tienen una vida media de eliminación en adultos de 73 (30-100) horas y el clonazepam de 23 (18-50) horas (American Academy of Pediatrics, 2000). El lorazepam, por su parte, tiene una eliminación neonatal lenta y se pueden observar concentraciones plasmáticas en el lactante hasta ocho días después del parto (Newport y cols., 2006). Ya se ha comentado anteriormente un estudio desarrollado en cincuenta y tres niños, cuyas madres habían sido medicadas con lorazepam antes del parto (Whitelaw y cols., 1981) y que mostró que en aquellas tratadas por vía oral y con dosis de hasta 2,5 mg. tres veces al día, los niños no presentaban prácticamente evidencias de toxicidad pero, sin embargo, en aquellas madres que habían recibido lorazepam intravenoso (no comercializado actualmente en España), pero con dosis mayores que por vía oral, si se presentaron síntomas compatibles con el síndrome del lactante hipotónico.

Por otro lado y como también hemos señalado anteriormente, los datos recientes aconsejan evitar el uso del hipnótico zolpidem por aumento del riesgo de peor pronóstico neonatal con incremento de los partos pretérmino, mayor bajo peso al nacer y menor edad gestacional, entre otras anomalías, especialmente en las pacientes que han tomado el fármaco durante más de 90 días (Wang y cols., 2010), incluso algún servicio de teratología aconseja monitorizar al feto en los casos en los que la exposición a zolpidem haya sido prolongada (Uktis, 2013).

En el caso de otros hipnóticos no benzodiazepínicos, respecto a la eszopiclona no existen datos suficientes para extraer conclusiones válidas y la zopiclona no parece mostrar anomalías relevantes, aunque también las muestras estudiadas son muy pequeñas para obtener conclusiones relevantes (Wisner y cols., 2015).

#### 6.4. SECUELAS POSTNATALES EN EL DESARROLLO

En este apartado las conclusiones vuelven a ser ambivalentes y no tan claras como en el anterior. Tratar de saber, inequívocamente, si el uso de BDZs a lo largo de la gestación puede implicar alteraciones comportamentales en el desarrollo de los hijos cuyas madres han consumido dichos fármacos en el embarazo, es una cuestión difícil de resolver, pues la realización de estos estudios durante un tiempo de seguimiento suficiente y con el control de todas las variables que pueden intervenir en el desarrollo psicomotor de un niño, se nos antoja algo enormemente dificultoso.

No obstante, hay un mismo grupo de trabajo que, en un estudio prospectivo, encuentra alteraciones de los patrones del movimiento y en el tono muscular a los 18 meses de edad, comparando 17 niños cuyas madres habían tomado BDZs, frente a 29 controles cuyas madres no las habían consumido (Laegreid y cols., 1992), así como retraso en el desarrollo psicomotor, especialmente en la audición y el lenguaje (Viggedal y cols., 1993). Por otro lado, hay otros autores que niegan la existencia de estas secuelas, aportando trabajos que no encuentran alteraciones comportamentales relevantes a los cuatro años de edad, en niños expuestos al clordiazepóxido en la gestación (Newport y cols., 2006). Estudios más recientes, como los derivados del análisis del “Norwegian Mother and Child Cohort Study” - que estudian 45.266 madres incluidas en el grupo entre 1999 y 2008, con un total de 51.748 embarazos, comparando los hijos las madres que habían recibido ansiolíticos e hipnóticos durante la gestación (395 embarazos) con las que no lo habían recibido -, analizan la competencia del lenguaje en niños de 3 años de edad. Sus resultados muestran que no existen asociaciones significativas entre el uso de estos fármacos durante largos períodos y una menor competencia en el uso del lenguaje, si bien el grupo de madres que habían consumido estos fármacos se diferenciaban de las otras en cuanto a las características socioeconómicas, presencia de ansiedad, depresión, trastornos del sueño y uso de otros fármacos durante la gestación (Odsbu y cols., 2015).

No obstante y como señalábamos, parece necesario realizar estudios con períodos de mayor seguimiento longitudinal y con poblaciones mucho más numerosas, para poder extraer conclusiones válidas respecto a las posibles secuelas postnatales tras el uso de BDZs en la gestación, dado que los trabajos realizados hasta la actualidad no resultan suficientes para aclarar definitivamente el problema. Aún así, sería imprescindible comparar los resultados con la influencia del padecimiento de los trastornos mentales - per se y sin que las madres reciban medicación -, sobre el desarrollo de los hijos de dichas gestantes, tema también muy difícil de objetivar, como pone de manifiesto una amplísima revisión sobre el tema efectuada recientemente (Stein y cols., 2014).

### 6.5. USO DE PLANTAS MEDICINALES CON EFECTOS ANSIOLÍTICOS Y/O HIPNÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO

El uso de “plantas” o “hierbas” con efectos medicinales, como alternativa o complemento a los fármacos es una práctica común en numerosos países, especialmente en su modalidad de “autoconsumo”. Sin entrar detenidamente a analizar las razones de la misma, se ha observado que su uso durante el embarazo también es común, lo cual no debiera extrañarnos en exceso pues parece existir una corriente de opinión, con bastante calado en la población general, respecto a que dichos productos son mucho más seguros que los fármacos tradicionales, dado su carácter “natural”. Por ello, no resulta extraño encontrar que su consumo en pacientes embarazadas esté relativamente extendido, calculándose cifras de uso en torno al 40% de las mujeres embarazadas en países con alto nivel cultural, como pueda ser Noruega (Nordeng y cols., 2011). No obstante, sabemos muy poco sobre la eficacia y seguridad de dichos productos en el embarazo, entre otros motivos porque son productos de venta libre y porque hay muy pocos estudios - siguiendo el método científico - que puedan ofrecer datos concluyentes en humanos. Y, evidentemente, no existen estudios comparativos entre estas sustancias y los fármacos tradicionales en pacientes embarazadas, como por otro lado es lógico suponer. Pero respecto al uso de remedios alternativos, como puedan ser las plantas medicinales, no solo es que no existan estudios aleatorizados en el embarazo, sino que los mismos son infrecuentes en numerosas patologías no psiquiátricas, siendo mucho más común basar las recomendaciones en el empirismo clínico. Si bien lo lógico sería que ninguna mujer usase estos productos sin supervisión médica - o al menos parece lógico que la mujer informase a los médicos de que los está tomando -, quizás tampoco estaría de más que los profesionales que atendemos a estas pacientes preguntásemos sistemáticamente si usan estas sustancias, dados los índices de consumo encontrados. Como muy adecuadamente señalan Macarro y cols. en su amplia revisión sobre el tema (Macarro y cols., 2014), está extendida la creencia de que las plantas medicinales son más seguras que los fármacos tradicionales, tanto porque - en general - sus efectos secundarios suelen ser menores, como por el hecho de que se han empleado desde tiempos remotos y también por el hecho de que son entendidos como “naturales” por parte de la población. Pero también es cierto que existen muchos ejemplos de que lo “natural” no tiene que ser, siempre y necesariamente, sinónimo de “seguro”.

En la Tabla 6.2 mostramos algunos datos sintetizados de varias publicaciones sobre el tema (Albandoz y cols., 2003; Pulido y cols., 2012; García y cols., 2012; Macarro y cols. 2014). En nuestra opinión, el uso de estas plantas debe reservarse solo para aquellas pacientes que presentando síndromes ansiosos y/o insomnio precisan paliar los mismos, pero no desean tomar psicofármacos y no existe la posibilidad de psicoterapia, o bien esta no funciona con estas pacientes. Sin embargo, no solo habrá que valorar la seguridad de su empleo, sino también si realmente resultan eficaces para la patología para la que se prescribe. Por otro lado, lector interesado puede consultar la web de la American Pregnancy Association, donde se exponen cuestiones sobre muchas de las plantas - no solo de las de uso psiquiátrico -, durante el embarazo así como sobre otros productos de uso paramédico: <http://www.americanpregnancy.org>

**TABLA 6.2: ALGUNAS PLANTAS MEDICINALES CON EFECTO ANSIOLÍTICO Y/O HIPNÓTICO Y SU USO EN EL EMBARAZO**

<b>PRODUCTO</b>	<b>USOS</b>	<b>COMENTARIOS</b>
Espino Albar (Crataegus monogyma)	Ansiedad Insomnio	Su uso en el primer trimestre se ha asociado el sd. de Pierre Robín, por lo que se contraindicaría su uso
Ginkgo (Ginkgo Biloba)	Alteraciones de memoria Ansiedad Astenia	Estudios en animales no muestran teratogénesis ni mutagénesis. No estudios en humanos
Hiperico (Hypericum perforatum)	Depresión Ansiedad	No se ha descrito teratogénesis. Escasos estudios en humanos, aunque alguno de los realizados no muestra problemas en mujeres que lo tomaron en embarazo, pero no está recomendado
Melissa (Melissa officinalis)	Ansiedad Insomnio	No se dispone de datos científicos sobre su uso seguro
Pasiflora (Passiflora incarnata)	Ansiedad Insomnio	Probable acción estimulante uterina. Sus alcaloides atraviesan la placenta. Se desaconseja su uso
Tilo (tila cordata)	Ansiedad Insomnio	No se dispone de datos científicos sobre su uso seguro. Posibles complicaciones cardíacas en humanos en uso de grandes cantidades, pero parece segura a dosis bajas
Valeriana (Valeriana officinalis)	Ansiedad Insomnio	No se dispone de datos científicos sobre su uso seguro. Leves alteraciones en animales (retraso en osificación) a dosis elevadas. In vitro es mutagénica y citotóxica
Amapola (Papaver rhoeas)	Ansiedad Insomnio	Descritas posibles reacciones adversas fetales por sus alcaloides. Se aconseja evitar
Kava Kava (Preparación de la Piper methysticum)	Ansiedad	Parece resultar de cierta eficacia, pero no existen datos para recomendar su uso en el embarazo, incluso algún autor la considera potencialmente peligrosa
Manzanilla (Matricaria recutita, Matricaria camomila)	Ansiedad	Contraindicada en primer trimestre. Usar con precaución en el 2º y 3º trimestres

### 6.6. CONCLUSIONES

Como hemos señalado repetidas veces, los estudios sobre psicofármacos y embarazo tienen el enorme sesgo de basarse principalmente en estudios de casos y comunicaciones aisladas. Cuando los trabajos han sido un poco más complejos, no hay facilidad en los mismos para controlar muchas de las variables que pueden influir en todo el proceso “madre-psicofármacos-feto”. Y, evidentemente, no es ético proponer ensayos clínicos en este tipo de población. Por todo ello, las recomendaciones sobre estos aspectos deben tener siempre la consideración de relativas. Ya hemos señalado que actualmente se considera que se ha exagerado la importancia cuantitativa del riesgo respecto al consumo de BDZs en el embarazo y el desarrollo de teratogenicidad (Benabarre y cols. 1998; Amor y Vallejo.2000; González y cols.2000). En el caso concreto de estos fármacos, resulta frecuente la recomendación de evitar su uso en el primer trimestre (lo cual es extensible, como hemos insistido reiteradamente, al resto de fármacos en la embarazada, no solo a los psicofármacos). Eso sí, siempre que pueda hacerse porque se tenga otra opción disponible que vaya a cumplirse y la misma se considere eficaz, reevaluando esta variable de manera continua.

En relación a esto y a modo de síntesis de los principales fármacos expuestos en este capítulo, modificamos las recomendaciones de Raphael y cols. (Raphael y cols.,2008), quienes exponen el uso (ideal) de BDZs en el embarazo de la siguiente manera (ver Tabla 6.3).

**TABLA 6.3: USO IDÓNEO DE BENZODIZEPINAS EN EL EMBARAZO**  
(Modificado de Raphael y cols., 2008)

#### PRIMER TRIMESTRE

- No usarlas si es posible, se tiene otra opción disponible que vaya a cumplirse y la misma se considere eficaz, reevaluando esta variable de manera continua.

---

- Plantearse usarlas si falla la alternativa anterior y no hay otra opción farmacológica mejor.

---

- Si la paciente ya las está tomando, no deben suprimirse de manera brusca, sino paulatinamente.

---

- Debe tenerse en cuenta que, en ocasiones, cuando se tiene constancia del embarazo han pasado ya varias semanas tomándolas, con lo cual ha podido existir ya un teórico impacto negativo sobre el feto.

---

- La mayor parte de los datos actuales se decantarían preferentemente por lorazepam o clonazepam (\*), antes que otras.

---

- Buscar siempre la mínima dosis eficaz y repartir las tomas, para minimizar el impacto sobre el feto.

---

- Evitar siempre flurazepam, quazepam y triazolam.

---

**SEGUNDO TRIMESTRE**

- Pueden usarse si son necesarias.
- La mayor parte de los datos actuales se decantarían preferentemente por lorazepam o clonazepam (\*), antes que otras.
- Buscar siempre la mínima dosis eficaz y repartir las tomas, para minimizar el impacto sobre el feto.
- Se aconseja evitar flurazepam, quazepam y triazolam.

---

**TERCER TRIMESTRE**

- Pueden usarse si son necesarias, procurando retirarlas 2 semanas antes de la fecha prevista de parto, con objeto de disminuir el riesgo de abstinencia neonatal.
- Los datos actuales se decantarían preferentemente por lorazepam, especialmente si se continúan administrando BDZ hasta el parto.
- Buscar siempre la mínima dosis eficaz y repartir las tomas, para minimizar el impacto sobre el feto.
- Se aconseja evitar flurazepam, quazepam y triazolam.

---

Lectura de la Tabla\*: Valorar que el clonazepam no está autorizado en España para su uso en los trastornos de ansiedad y la teórica necesidad de utilizar las condiciones expuestas para el uso no autorizado si se prescribe.

### 6.7. Bibliografía

- Albandoz A, Arberas N, Gallego M y cols. *Uso de plantas medicinales en embarazo y lactancia*. Argibideak. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia 2003;13, 5º:29-34.
- Altshuler LL, Cohen L, Szuba M y cols. *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines*. *Am J Psychiatry*. 1996;153, 5: 592-606.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. *Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn*. *Pediatrics*. 2000;105,4: 880-887.
- Amor A, Vallejo J. *Psicofármacos y embarazo*. *Psiqu Biol.* 2000; 7,2: 70-75.
- Baldwin DS, Ajel K, Masdrakis VG y cols. *Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update*. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013; 9: 883–892.
- Ban L, West J, Gibson JE y cols. *First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of major congenital anomalies: A United Kingdom population-based cohort study*. *Plos One*. 2014 Jun 25;9(6):e100996. doi: 10.1371/journal.pone.0100996.
- Benabarré A, Bernardo M, Arrufat F y cols.: *El manejo y el tratamiento de los trastornos mentales graves en la embarazada*. *Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr*. 1998; 26,3: 187-200.
- Butkevich I, Mikhailenko V, Vershinina E y cols. *Maternal buspirone protects against the adverse effects of in utero stress on emotional and pain-related behaviors in offspring*. *Physiology & Behavior*. 2011; 102, 2:137–142.
- Cabañas MJ, Longoni M, Corominas N y cols. *Obstetricia y Ginecología*. En: *Farmacia Hospitalaria*. (Bonal J, Dominguez-Gil A, Gamundi M<sup>o</sup>C y otros, editores). 3ª ed. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Doyma. 2002: 993-1029.
- Campagne DM. *Fact: Antidepressants and anxiolytics are not safe during pregnancy*. *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*. 2007; 135: 145-148.
- Copper WO, Hickson GB, Ray WA. *Prescriptions for contraindicated category X drugs in pregnancy among women enrolled in TennCare*. *Paediatric and Perinatal Epidemiology*. 2004; 18: 106-111.
- Dolovich LR, Addis A, Vaillancourt MJ y cols. *Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations of oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies*. *BMJ*. 1998; 317: 839-843.
- Einarson A, Selby P, Koren G. *Abrupt discontinuation of psychotropic drugs during pregnancy: fear of teratogenic risk and impact of counselling*. *J Psychiatry Neurosci*. 2001; 26,1: 44-48.
- Einarson A, Eberhard-Gran M. *Comment on: Campagne DM, Fact: Antidepressants and anxiolytics are not safe during pregnancy*. *Letters to Editor*. *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*. 2007; 171. 24 December. e2.
- Enato E, Moretti M, Koren G. *The fetal safety of benzodiazepines: An updated Meta-analysis*. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011; 33 (1): 46-48.
- Eros E, Czeizel A, Rockenbauer M y cols. *A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002; 101: 147-154.
- Fernández L, Moizeszowicz J, Monczor M. *Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino: síndrome premenstrual, embarazo y puerperio*. En: Moizeszowicz J (director). *Psicofarmacología psicodinámica: estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas*. 4ª ed. Barcelona. Paidós Ibérica. 1998: 1067-1096.
- García L, Imaz ML (coordinadoras) y cols. *Recomendaciones terapéuticas durante el embarazo, el parto y la lactancia*. En: *Recomendaciones Terapéuticas en los Trastornos Mentales*. Comité de Consenso de Catalunya en Terapéutica de los Trastornos Mentales. (Soler-Insa PA y Gascón J, coordinadores). 4ª ed. Barcelona: CYESAN, 2012: 619-647.
- González M, Mínguez L, González E. *Embarazo y Psicofármacos: Un embarazoso dilema*. *Informaciones Psiquiátricas*. 2000; 159: 75-92.
- Grover S, Avasthi A, Sharma Y. *Psychotropics in pregnancy: weighing the risks*. *Indian J Med Res*. 2006; 123: 497-512.
- Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. *Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus, the neonate, and*

the nursing infant. *Psychiatric Services*. 2002; 53,1: 39-49.

- Källén B, Borg N, Reis M. The use of Central Nervous System Active Drugs During Pregnancy. *Pharmaceuticals*. 2013; 6: 1221-1286. doi: 10.3390/ph6101221.
- Kieveit N, Dolman K, Honig A. The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn?. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2013; 9:257-1266.
- Kuper EI. Psicofármacos en embarazo, parto y lactancia: Un desafío en la práctica cotidiana. Argentina. Standard Copyright License. [www.lulu.com](http://www.lulu.com) 2007.
- Laegreid L, Hagberg G, Lundberg A. Neurodevelopment in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines-a prospective study. *Neuropediatrics*. 1992; 23(2):60-67.
- Macarro D, Miguelez L, Martínez E y cols. Fitoterapia en embarazo y lactancia: ¿Beneficio o riesgo?. *RECIEN (Revista Científica de Enfermería)*. 2014; 9:1-17. Disponible en: [http://www.recien.scele.org/9\\_nov\\_2014.htm](http://www.recien.scele.org/9_nov_2014.htm)
- Mazaira S. Efectos de los psicofármacos en el feto y el recién nacido: Consecuencias del tratamiento de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y lactancia. *Vertex Revista Argentina de Psiquiatría*. 2005;16:35-42.
- Medrano J, Pacheco L, Zardoya. Uso no autorizado de psicofármacos. El nuevo Real Decreto 1015/2009. *Norte de Salud Mental*.2009; 35: 79-88.
- Newport DJ, Fisher A, Graybeal S y cols. Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia. En: *Tratado de psicofarmacología (AF Schatzberg y CB Nemeroff, editores)*. Masson. Barcelona. 2006: 1237-1277.
- Nordeng H, Bayne H, Havnen GC y cols. Use of herbal drugs during pregnancy among 600 Norwegian women in relation to concurrent use of conventional drugs and pregnancy outcome. *Complementary Therapies in Clinical Practice*. 2011;17,3:147-151.
- Odsbu I, Skurtveit S, Selmer R y cols. Prenatal exposure to anxiolytics and hypnotics and language competence at 3 years of age. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(3):283-291.
- Pulido GP, Vásquez PM, Villamizar L. Uso de hierbas medicinales en mujeres gestantes y en lactancia en un hospital universitario de Bogotá (Colombia). *Index Enferm*. 2012; 21, 4: 199-203. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1132-12962012000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1132-12962012000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es)
- Raphael DB, Ross J, Brizedine L. Treating anxiety during pregnancy: Just how safe are SSRIs ?. *Current Psychiatry*. 2008;7,2:39-52.
- Stein A, Pearson RM, Goodman SH y cols. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet*. 2014; 384: 1800-1819.
- Stowe ZN, Strader JR, Nemeroff CB. Psicofarmacología durante la gestación y la lactancia. En: *PSA-R. Autoevaluación y actualización en Psiquiatría*. Ed. española. American Psychiatric Association. Medical Trends & Lab. Esteve. Barcelona. 2000: 53-77.
- Sutter-Dallay AL, Bales M, Pambrun E y cols. Impact of prenatal exposure to psychotropic drugs on neonatal outcome in infants of mothers with serious psychiatric illnesses. *J Clin Psychiatry*. 2015;76,7:967-73.
- Uktis (UK Teratology Informacion Service). Use of zolpidem in pregnancy. Novembre 2013. Version 2. Disponible en: [www.uktis.org](http://www.uktis.org). Localizado en: <http://www.uktis.org/docs/ZOLPIDEM.PDF>
- Viggedal G, Hagberg BS, Laegreid L y cols. Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines. A prospective study. *J Child Psychol Psychiatry*. 1993; 34,3:295-305.
- Wang LH, Lin HC, Lin CC y cols. Increased Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women Receiving Zolpidem During Pregnancy. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 88,3: 369-374.
- Whitelaw AG, Cummings AJ, Mc Fadyen IR. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *BMJ*. 1981;282: 1106-1108.
- Wikner BN, Stiller CO, Källén BK y cols. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonist during pregnancy: maternal characteristics. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007-a; 16, 9: 988-994.
- Wikner BN, Stiller CO, Bergman U y cols. Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonist during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007-b; 16, 11: 1203-1210.
- Wikner BN, Källén BK. Are hypnotic benzodiazepine receptor agonist teratogenic in humans?. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2011; 31,3: 356-359.
- Wisner KL, Schaefer C. Psychotropic drugs. En: *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options an risk assessment*. (C Schaefer, P Peters y RK Miller, editores). 3ª ed. Oxford. Elsevier. 2015: 293-339.

### CAPÍTULO 7

#### Antidepresivos en el embarazo

##### 7.1. INTRODUCCIÓN

Según los estudios, se estima que la prevalencia a lo largo de la vida, de la depresión en las mujeres, varía entre el 10 y el 25%, con un pico en plena edad fértil entre los 25 y los 44 años. La creencia popularmente extendida de que el embarazo protege frente a la depresión es, desgraciadamente, falsa y se calcula que un 9% de las mujeres embarazadas cumple criterios para depresión y que un 9% de las depresiones aparecen durante el embarazo o en los tres primeros meses después del parto (Wisner y cols., 2000). Estos datos indican que la necesidad potencial de emplear ADs durante el embarazo, así como el riesgo de que las mujeres los empleen sin conocer que están embarazadas durante ese periodo, es muy alta y de hecho se estima que el 35% de las mujeres embarazadas toma algún medicamento psicótopo. Esta demanda clínica de tratamientos seguros y efectivos para la depresión en embarazadas contrasta con la escasez de datos, o la ambigüedad de los mismos, con respecto a los riesgos para el feto que implica el uso de ADs durante el embarazo, lo que complica sobremanera la tarea del clínico a la hora de tomar las decisiones o aconsejar de la manera más adecuada a la paciente depresiva embarazada y a su pareja. Por esta razón, por ejemplo, el Comité de Investigación sobre tratamientos psiquiátricos de la American Psychiatric Association (Wisner y cols., 2000) identificó hace unos años el tratamiento de la depresión mayor durante el embarazo como un área prioritaria de mejora en el manejo clínico y creemos que esta necesidad sigue vigente.

En este capítulo vamos a revisar la información disponible sobre el empleo de ADs durante el embarazo y vamos a intentar dar unas recomendaciones prácticas que guíen al clínico en el manejo de estos casos. Nuestro objetivo es ir un poco más allá de un trabajo que describa riesgos y beneficios y aconseje hacer un balance de los mismos, lo cual suele dejar al clínico en la misma situación de incertidumbre que antes de leerlo, pero tampoco puede esperar el lector una clarificación total en un tema que a veces adolece de una información parcial y contradictoria.

Para ello, vamos a describir en primer lugar los riesgos que para la salud de la madre y del feto conlleva la depresión sin tratamiento alguno y luego vamos a tratar los riesgos conocidos de los ADS durante las diferentes etapas del embarazo o incluso la posible alteración sobre el desarrollo posterior del niño, dejando para el final las recomendaciones de manejo clínico. Vamos a referirnos principalmente a los ADs ISRS ya que son los fármacos más utilizados y los más estudiados, aunque mencionaremos algunos datos referidos a otros ADs cuando los haya.

## 7.2. RIESGOS DE LA PATOLOGÍA DEPRESIVA NO TRATADA

Los posibles efectos negativos de la depresión no tratada se resumen en la Tabla 7.1.

**TABLA 7.1: POSIBLES RIESGOS DE LA DEPRESIÓN NO TRATADA EN EL EMBARAZO**

<b>Recaída de la Depresión Materna</b>	Mal autocuidado, malos cuidados prenatales Abuso de sustancias Suicidio Depresión Post-Parto
<b>Embarazo y problemas durante el parto</b>	Pre-eclampsia Parto Prematuro Bajo peso al nacer Alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario
<b>Efectos a largo plazo para el niño</b>	Niveles elevados de cortisol Pobre adaptación al estrés Problemas a nivel cognitivo y conductual

Por un lado, los riesgos de la depresión para la salud de la madre son evidentes: un 15% de mujeres embarazadas realizan intentos de suicidio y el mejor predictor de una depresión post-parto es la existencia de depresión durante el embarazo. Por otro lado, el trabajo prospectivo de Cohen y cols. (Cohen y cols., 2006), sobre una muestra de 201 pacientes que sufrían depresión mayor previamente al embarazo y que se encontraban eutímicas en el momento de la concepción, confirma el alto riesgo de recaídas si se abandona la medicación. El índice de recaídas fue del 68% en aquellas mujeres que abandonaron la medicación durante el embarazo frente a un 26% en aquellas que mantuvieron la medicación.

Son también claros los riesgos indirectos que la conducta depresiva de la madre puede conllevar para el feto. Una mujer depresiva puede abandonarse físicamente, no llevar a cabo los cuidados prenatales adecuados, sufrir malnutrición, consumir tabaco, alcohol u otras drogas o mostrar otro tipo de conductas lesivas para el feto.

Un campo más resbaladizo es el de los efectos directos de la depresión sobre el feto. Como vamos a comentar ahora diversos estudios muestran que la depresión no tratada durante el embarazo se relaciona con complicaciones obstétricas y anomalías

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

conductuales de los niños pero, prácticamente, no existen estudios que hayan comparado los desenlaces clínicos neonatales en las mujeres con depresión durante el embarazo, tratadas y no tratadas.

La depresión sin tratar y los síntomas depresivos en la madre se han asociado a retraso grave en el crecimiento fetal, parto prematuro, bajo peso al nacer, menor circunferencia craneal y bajas puntuaciones en el test de Apgar (Hemels y cols., 2005) y con un riesgo 2-3 veces mayor de sufrir pre-eclampsia (Bonari y cols., 2004). A su vez, estos resultados se han asociado con mortalidad, un aumento de la morbilidad neurológica grave y retraso mental (McGrath y Sullivan 2002). Aunque podría haber varios mecanismos por los que la depresión podría afectar el resultado neonatal, no se han podido establecer conexiones causales. Sin embargo, un aumento del cortisol sérico y de los niveles de catecolaminas, que se observa típicamente en pacientes con depresión, puede afectar a la función placentaria por medio de la alteración del flujo sanguíneo uterino e inducir irritabilidad uterina (Glover, 1997; Teixeira y cols., 1999). Una disfunción en el ánimo puede llevar a alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal con deficiencias en el metabolismo de la glucosa, las cuales pueden tener un efecto directo en el desarrollo fetal (Hemels y cols., 2005).

Las mujeres deprimidas durante el embarazo tienen mayor riesgo de presentar depresión postparto la cual se asocia con problemas de vinculación afectiva y los hijos de madres con depresión postparto muestran peores resultados en una serie de medidas cognitivas y conductuales (Beck y cols., 2006).

### 7.3. TERATOGENICIDAD

Con anterioridad al año 2005, los ISRS en conjunto estaban considerados como relativamente seguros durante el embarazo 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. En el otoño de 2005 GlaxoSmithKline publicó en su web (GlaxoSmithKline, 2005) los resultados de un estudio en el que aparecía una incidencia de malformaciones cardiovasculares del 2% aunque un análisis posterior la rebajaba al 1,5%. Por otro lado, los resultados de una base de datos sueca (Källén, 2007) coincidían en un riesgo de defectos cardiovasculares para la Paroxetina del 2%. Un tercer estudio (Diav-Citrin y cols., 2005) situaba también el riesgo en el 1,9%. Basándose en estos estudios, la FDA (Us Food and Drug Administration, 2005) - y otros organismos sanitarios y médicos - publicó un aviso recomendando evitar el empleo de Paroxetina durante el embarazo y cambiándola de la clase C, a la clase D de su clasificación. Inmediatamente después de estos avisos apareció una página web que invitaba a las mujeres que hubieran tomado Paroxetina durante el embarazo a apuntarse para iniciar acciones legales contra GlaxoSmithKline (Mundy, 2006).

Hay que decir que en el momento de tomar esta 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 luego se comprobó 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 un índice de malformaciones congénitas igual al de la población general. También hay que decir que en estos estudios epidemiológicos se cruzan un montón de variables y se hacen muchas comparaciones con el riesgo de que aparezcan asociaciones que podrían deberse al azar.

Posteriormente, en 2008, se publicó en el *American Journal of Psychiatry* (Einarson y cols., 2008) la mayor base de datos hasta la fecha (más de 3000 niños expuestos a Paroxetina), recopilada de diferentes servicios de teratología mundiales y la conclusión fue que la Paroxetina no se asocia a un mayor riesgo de malformaciones cardíacas, con una incidencia del 1%.

Desde entonces los estudios se han ido repitiendo con resultados contradictorios: unos encuentran una tasa mayor de malformaciones congénitas cardíacas y otros no. Por ejemplo, Painuly y cols. (Painuly y cols., 2013) encuentran que la Paroxetina se asocia a un mayor riesgo de malformaciones cardíacas pero el riesgo relativo es solo de 1,25. Furu y cols. (Furu y cols., 2015) en una base de datos que incluye los ISRS y Venlafaxina no encuentran un mayor número de defectos cardíacos. Jimenez-Solem y cols. (Jimenez-Solem y cols., 2012) encuentran una asociación entre uso de ISRS en primer trimestre y malformaciones cardíacas con una odds ratio de 2,01. Grigoriadis y cols. (Grigoriadis y cols., 2013) realizan una revisión sistemática y metaanálisis en 2013 de la mejor evidencia disponible y su conclusión es que existe un mayor riesgo de malformaciones cardíacas pero que el riesgo relativo, aunque es estadísticamente significativo, no es clínicamente significativo (todos los RR son poco mayores que 1). Pedersen y cols. (Pedersen y cols., 2009) sí encuentran un mayor riesgo de defectos septales, especialmente con sertralina y citalopram, pero no los encuentran para paroxetina y fluoxetina. Sin embargo, el aumento absoluto de prevalencia de defectos septales es bajo: 0,5% en niños no expuestos a ADs, 0,9% en niños expuestos a un AD y 2,1% en niños expuestos a más de un AD. Merece la pena señalar que, al contrario que otros estudios previos, ellos no encuentran asociación con anencefalia, onfalocele o craneosinostosis. Huybrechts y cols. en un amplio estudio de cohorte (Huybrechts y cols., 2014) no encuentran asociación entre utilización de ISRS y malformaciones cardíacas.

Podríamos seguir así citando estudios de ambos bandos pero vamos a concluir con dos de los más recientes. Reefhuis y cols. (Reefhuis y cols., 2015) encuentran asociación entre ADs específicos y ciertos defectos. Curiosamente, no confirman ninguno de los defectos atribuidos a la sertralina pero sí algunos atribuidos a la paroxetina y la fluoxetina. Los tamaños de efecto más grandes son los de la paroxetina con anencefalia (odds ratio: 3,2) y defectos de obstrucción al flujo ventricular derecho (odds ratio: 2,4). Si estas asociaciones fueran causales (cosa no demostrada a partir de una correlación), el riesgo absoluto de anencefalia pasaría de 2 por 10.000 a 7 por 10.000 con el uso de paroxetina y el defecto de obstrucción cardíaca al flujo ven-

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

tricular pasaría de 10 por 10.000 a 24 por 10.000. Es decir, el riesgo absoluto de estos defectos sería todavía bajo. Por contra, Petersen y cols. (Petersen y cols., 2016) no encuentran mayor número de anomalías congénitas cardíacas con el uso de ISRS.

En estos momentos el lector estará probablemente confundido con estos resultados contradictorios que se vienen repitiendo desde el año 2008. ¿Podemos dar alguna explicación para este fenómeno? Un principio observado en la teratología es que las exposiciones a teratógenos inducen patrones específicos de malformación y no aumento de defectos concretos. En otras palabras, si algunos de los ISRS son teratógenos, deberíamos ver hallazgos similares en todos los estudios. Hay que tener en cuenta que todos los resultados que estamos comentando no provienen de estudios doble ciego dado que, lógicamente, no es ético realizarlos en embarazadas. Como excepción y curiosidad, podemos comentar que en breve se va a dar inicio a un estudio donde se va a emplear Fluoxetina en fetos con Síndrome de Down (Bryan, 2016) - después del primer trimestre - dados ciertos indicios de que podría mejorar el rendimiento cognitivo de adulto. Por lo tanto, los datos disponibles provienen de casos clínicos, estudios prospectivos de cohortes, registros de embarazos, servicios de atención a embarazadas que toman psicofármacos, bases de datos de compañías de seguros y metaanálisis. Este tipo de estudios requiere una metodología estadística complicada. Dado el tipo de estudios, es posible que las muestras no sean comparables. Sabemos por ejemplo que la edad, la presencia de diabetes en la madre o el consumo de alcohol y otras drogas se asocia a malformaciones cardíacas y hay indicios de que las mujeres que utilizan ADs tienen mayor presencia de estos factores de riesgo, como el consumo de alcohol. Por lo tanto, la presencia de malformaciones puede deberse a esos otros factores no controlados. También es posible que las malformaciones se deban a la presencia de la propia depresión. La mejor manera de evitar estos defectos metodológicos sería comparar mujeres deprimidas que toman y no toman ADs, pero como decimos esta opción no es factible.

Hay otros factores que pueden explicar los resultados de la investigación en este terreno. Por ejemplo, en las bases de datos de mutuas y aseguradoras se registra que se recetó el ADs pero muchas de las mujeres no los toman y sin embargo se van a registrar como “expuestas” al AD. También es cierto que las mujeres con depresión y ansiedad tienen el doble o triple de probabilidad de que se les realicen ecocardiogramas y ultrasonidos y por lo tanto una mayor probabilidad de detección de anomalías cardíacas, muchas de las cuales son banales y se corrigen solas con el tiempo.

En cualquier caso y mientras esta polémica se clarifica con datos fiables y concluyentes parece razonable evitar la Paroxetina en pacientes que activamente buscan un embarazo o tienen planes de quedarse embarazadas en un futuro cercano. De hecho, guías como la NICE consideran la paroxetina contraindicada en el embarazo (Taylor y cols., 2009). Sin embargo, no podemos concluir que unos ADs sean mucho más seguros que otros, porque todos están implicados negativamente en algún estudio. Otra conclusión bastante fiable que podemos sacar de estos resultados y hallazgos es que cualquier riesgo de aumento de malformaciones, si lo hubiera, sería muy pequeño en términos absolutos. Es por eso que en base a todo lo anterior y al resto de información que vamos a ir viendo a continuación, la posición conjunta del Colegio Americano de

Obstetricia y Ginecología y de la American Psychiatric Association de Agosto de 2009 (Yonkers y cols., 2009) es que las mujeres con depresión mayor que contemplan el embarazo, o que están ya embarazadas, pueden iniciar o continuar la toma de ADs. Tenemos que interpretar todos estos estudios en el contexto de que el riesgo basal de cualquier malformación congénita al nacer está en torno al 3%. En concreto, los defectos de obstrucción al flujo del ventrículo derecho ocurren en 5,5 por 10.000 nacimientos. Esto quiere decir que, aunque los ISRS doblaran el riesgo, aún así el riesgo de tener un niño afectado sería solo del 0,1%.

En cuanto a otras malformaciones no cardíacas asociadas a los ISRS en conjunto hay que comentar que han aparecido estudios (Alwan y cols., 2007) que encuentran una asociación del empleo de ISRS durante el primer trimestre con tres malformaciones: anencefalia, craneosinostosis y onfalocele. Sin embargo, otro estudio publicado en el mismo número del New England Journal of Medicine (Louik y cols., 2007) no encuentra ninguna asociación con estos defectos y, curiosamente, en ninguno de los dos estudios aparece asociación de los ISRS con defectos cardíacos. Como en el caso de las malformaciones cardíacas, la información no es concluyente.

En cuanto al resto de ADs, como puedan ser los ADHC, ISRSN, noradrenérgicos, Mirtazapina, Trazodona, etc., cabe señalar que los datos disponibles sobre estos ellos son también ambivalentes. Los ADHC se habían considerado más seguros, pero hay estudios que los implican negativamente (Reis y Kallen, 2010), aunque el tricíclico más utilizado en ese estudio fue la clomipramina, que es fuertemente serotoninérgico. Otro artículo (Lennestán y Källén, 2007) estudia los ADs 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) pero no una mayor incidencia de malformaciones congénitas.

Winterfield y cols. (Winterfield y cols., 2015), en un estudio multicéntrico prospectivo estudian los riesgos asociados a la Mirtazapina durante el embarazo y la comparan con mujeres que utilizan ISRS y mujeres no expuestas a ADS. No encuentran diferencias entre la tasa de defectos cardíacos de los ISRS y la Mirtazapina pero sí entre estos dos y el grupo control. El tamaño del efecto vuelve a ser pequeño.

El Bupropion es objeto de un registro pormenorizado, ya que GlaxoSmithKline estableció un registro de embarazos con Bupropion en 1997 y en 2008 informó de una tasa de anomalías congénitas del 3,6% en niños cuyas madres habían tomado Bupropion en el primer trimestre de embarazo (GlaxoSmithKline, 2016). Los defectos congénitos cardíacos se observaron en un 1,3% de los niños. Existe un estudio posterior (Alwan y cols., 2010), que encuentra una mayor frecuencia de anomalías cardíacas con una odds ratio de 2,6 (intervalo de confianza 1,2-5,7;  $p=0.01$ ).

Chittaranjan Andrade (Andrade, 2014) revisa los estudios disponibles con respecto al uso de la Duloxetina durante el embarazo y las conclusiones son que existe un aumento del riesgo de aborto espontáneo (un 18% más), así como que existen casos aislados descritos de síndrome de mala adaptación neonatal y la lactancia es segura porque la dosis en el bebé es menor del 1% de la dosis de la madre ajustada para el

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

peso. Las malformaciones fetales son similares a la población general (2-3%). No hay datos con respecto a otros efectos adversos. Andrade recomienda dividir la dosis en 2-3 tomas diarias para evitar un solo pico elevado que es el responsable de los efectos adversos. También, para disminuir el PNAS (síndrome de pobre adaptación neonatal), sugiere ir reduciendo la dosis la semana anterior al parto y suspender 1-2 días antes del parto (cuando este es programado y se puede controlar).

Por lo que se refiere a los IMAOs no parecen fármacos muy adecuados para emplear durante el embarazo, dado el riesgo de crisis hipertensivas, necesidad de restricciones dietéticas, etc. pero, en cualquier caso, está descrito un aumento del riesgo de malformaciones con Tranilcipromina en un estudio con una muestra muy pequeña (Altshuler y cols., 1996) y para el resto no se ha informado de un aumento del riesgo aunque la información es muy escasa.

### 7.4. SÍNDROMES PERINATALES

#### 7.4.1. Riesgo de Aborto Espontáneo

La bibliografía (Chun-Fai-Chan y cols., 2005; Yaris y cols., 2004) refleja un aumento del riesgo de aborto espontáneo - aproximadamente el doble de la tasa normal - con cifras de un 14,8% en conjunto para los ISRS y de un 12,2% para los ADHC, siendo de un 6,7-8% en la población general. Más detalladamente se dan cifras de 13,5% para Fluoxetina, 13,5% para Trazodona y Nefazodona, un 12% para venlafaxina y un 15,4 % para el Bupropion. De todas estas cifras solo alcanza diferencia estadísticamente significativa el Bupropion. Por otro lado hay que tener en cuenta que las cifras de aborto espontáneo en mujeres depresivas no tratadas son similares a las que acabamos de señalar, por lo que es difícil evaluar si el riesgo es por la medicación o por la depresión de base.

#### 7.4.2. Síndrome Neonatal

Se ha relacionado la toma de ISRS con un mayor riesgo de parto prematuro (1,57 veces mayor) y de bajo peso al nacer (1,58), aunque los datos que apoyan estas conclusiones son calificados de ambiguos en una revisión de la literatura (Nordeng y Spiset, 2005).

En lo que sí hay una evidencia clara es en la presencia de complicaciones perinatales asociadas al uso de ADs tanto ADHC como del grupo de los ISRS. Los síntomas de retirada por ADHC incluyen nerviosismo, irritabilidad, retención urinaria, obstrucción intestinal e incluso convulsiones (Schimell y cols., 1991). Estos síntomas suelen ocurrir en las primeras 12 horas tras el parto y suelen ser transitorios.

Por otro lado hasta un 30% de los neonatos expuestos a fármacos ISRS durante el tercer trimestre experimentan problemas adaptativos transitorios (Kore y cols., 2005, Sanz y cols., 2005), especialmente el denominado cuadro de Mala (Pobre) Adaptación Neonatal (Ver Tabla 7.2). Los síntomas se suelen presentar durante las primeras horas o días tras el parto, con un pico a las 48 horas del nacimiento, pero han llegado a durar 1 mes. El riesgo comparado con niños no expuestos a ADs es muy claro, por lo tanto: 2 a 10 veces mayor, según el grupo de comparación (Nordeng y Spiset, 2005).

Los síntomas descritos son: falta inicial de llanto, incremento del tono muscular, irritabilidad, inquietud, hipotermia, respiración anormal y trastornos del sueño y de la actividad motora (temblores, rigidez). Lo que 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 van desapareciendo a la vez que disminuyen en sangre los niveles de AD 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 un acuerdo sobre este punto porque los síntomas de ambos cuadros se solapan y es necesaria una mayor investigación al respecto.

**TABLA 7.2: SÍNTOMAS DE MALA ADAPTACIÓN NEONATAL**

Nerviosismo (jitteriness)

Llanto débil o ausente (o llanto constante en otros casos)

Trastornos respiratorios

- Suelen empezar dentro de los 3 primeros días tras el parto
- Ocasionalmente requiere soporte respiratorio
- Autolimitado en el tiempo

Hipoglucemia

Baja puntuación en el test de Apgar

Temblor

Hipotonía o hipertonia muscular

Dificultades de sueño y alimentación

Convulsiones

Aunque estos síntomas son autolimitados en el tiempo no se puede descartar que pudieran ser la base para futuros problemas neurocomportamentales en el futuro y existen estudios que indican la aparición de temblores con posterioridad en estos niños así como un peor desarrollo motor.

### 7.4.3. Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido (HPPRN)

La HPPRN (PPHN, en inglés) ocurre en 1 ó 2 casos por cada 1000 nacimientos vivos y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad (el 5-10% de los niños no sobrevive). Un estudio ya antiguo de Chambers (Chambers y cols., 2006) encontró un riesgo 6 veces mayor de sufrir HPPRN cuando el feto se expone a ADs ISRS después de

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

la semana 20 de gestación. Este riesgo no aparece si la exposición es previa a este tiempo y tampoco aparece con otros ADs que no pertenecen al grupo de los ISRS. En concreto los fármacos ISRS estudiados en este trabajo eran Citalopram, Fluoxetina, Paroxetina y Sertralina. Los otros ADs son los ADHC (amitriptilina, imipramina y nortriptilina), el bupropion, venlafaxina y la trazodona. Estudios posteriores no han confirmado estos datos (Galbally y cols., 2012) pero, aunque Chambers tuviera razón y los ISRS tuvieran un papel causal, los ISRS conferirían un riesgo en <1 de 100 niños expuestos a ISRS. El riesgo absoluto de padecer HPPRN asociado al uso de ISRS durante el embarazo sería de 6 a 12 por 1000, es decir, que el 99% de las mujeres expuestas a ISRS darían a luz un hijo no afectado por HPPRN. Además, lo más probable es que esta condición fuera autolimitada y tratable en una unidad de cuidados intensivos.

### 7.5. SECUELAS POSTNATALES

Este es un área muy poco estudiada. Los pocos trabajos que existían (Nulman y cols., 1997) eran tranquilizadores ya que no se han observado diferencias significativas ni a nivel del lenguaje, cognitivo ni de desarrollo conductual en los niños expuestos a ADs (ADHC e ISRS) respecto a la población normal. Lo que sí se encuentra en estos estudios es que la presencia de depresión en la madre durante y después del embarazo sí afecta al desarrollo del lenguaje y al C.I del niño. Parece lógico pensar que la depresión de la madre va a condicionar la interacción afectiva con el niño, y la relación en general a todos los niveles, lo cual podría afectar a su desarrollo posterior. Sin embargo, estudios posteriores sí han encontrado un mayor riesgo de trastornos del espectro autista en niños que fueron expuestos a ISRS, aunque, como ocurre con los defectos cardíacos, los estudios que encuentran la asociación tienen problemas metodológicos y otros estudios no confirman los resultados. Entre los que encuentran una relación con espectro autista citaremos los trabajos de Croen y cols. (Croen y cols., 2011) y el de Rai y cols. (Rai y cols., 2013). En ningún caso se puede establecer una relación causal y no se controla la depresión de la madre como factor causal. Para ilustrar lo problemático del asunto, en los primeros meses de 2016 se han publicado ya dos estudios sobre ese tema: uno que encuentra asociación (Takoua y cols., 2016) con el autismo y otro que no (Castro y cols., 2016).

### 7.6. CONCLUSIONES

La valoración que podemos hacer una vez revisada toda la bibliografía disponible con respecto al uso de ADs en el embarazo es que la información de la que disponemos es contradictoria por lo que es bastante seguro concluir que, aún aceptando la existencia de efectos secundarios como malformaciones cardíacas, hipertensión pulmonar persistente del recién nacido o un síndrome de mala adaptación neonatal, el riesgo absoluto es bajo. Por ello, creemos que está indicado el uso de los ADs en las depresiones graves, dado el mayor riesgo que la depresión supone para la salud de la madre y la del feto.

## 7.7. Bibliografía

- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP y cols. *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines*. *Am J Psychiatry*. 1996;153,5:592-606.
- Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA y cols. *Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects*. *N Engl J Med*. 2007;356:2684-92.
- Alwan S, Reefhuis J, Botto L y cols. *Maternal use of bupropion and risk for congenital heart defects*. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. July 2010;203,1:52.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.02.015.
- Andrade C. *The safety of Duloxetine during pregnancy and lactation*. *J Clinical Psychiatry*. 2014;75,12: e1423-e1427.
- Beck CT, Records K, Rice M. *Further development of the Postpartum Depression Predictors Inventory- Revised*. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2006; 35:735-745.
- Bonari L, Pinto N, Ahn E y cols. *Perinatal risks of untreated depression during pregnancy*. *Can J Psychiatry*. 2004; 49:726-735.
- Bryan E. *UTSW Study Gives Prozac to Fetuses With Down Syndrome*. 2016. Disponible en: <http://www.nbcdfw.com/news/health/UTSW-Study-Gives-Prozac-to-Unborn-Babies-with-Down-Syndrome-367189951.html>
- Castro VM, Kong SV, Clements CC y cols. *Absence of evidence for increase in risk for autism or attention-deficit hyperactivity disorder following antidepressant exposure during pregnancy: a replication study*. *Transl Psychiatry*. 2016; 6, e708. doi:10.1038/tp.2015.190.
- Chambers CD, Hernandez-Diaz S, Van Marter LJ y cols. *Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn*. *N Engl J Med*. 2006; 354:579-587.
- Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayed I y cols. *Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study*. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192:932-936.
- Cohen L, Altshuler LL, Harlow BL y cols. *Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment*. *JAMA* 2006; 295,5:499-507.
- Croen LA, Grether JK, Yoshida CK y cols. *Antidepressant use during pregnancy and childhood autism spectrum disorders*. *Arch Gen Psychiatry*. 2011; 68:1104-12.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D y cols. *Paroxetine and Fluoxetine in pregnancy: controlled study ( abstract)*. *Reprod Toxicol*. 2005; 20:459.
- Einarson A, Pistelli A, DeSantis M y cols. *Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of Paroxetine during pregnancy*. *Am J Psychiatry*. 2008;165,6:749-52.
- Furu K, Kieller H, Haglund B y cols. *Selective serotonin reuptake inhibitors and venlafaxine in early pregnancy and risk of birth defects: population based cohort study and sibling design*. *BMJ*. 2015; 350:h1798. doi: 10.1136/bmj.h17998.
- Galbally M, Gentile S, Lewis AJ. *Further findings linking SSRIs during pregnancy and Persistent Pulmonary Hipertension of the newborn. Clinical Implications*. *CNS Drugs*. 2012; 26,10:813-822.
- GlaxoSmithKline *Pregnancy registries. Bupropion Pregnancy Registry*. Accedido el 5-2-2016. <http://pregnancyregistry.gsk.com/bupropion.html>
- GlaxoSmithKline: *Epidemiology study: paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations*. <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/paroxetine/studylist.asp>
- Glover V. *Maternal stress or anxiety in pregnancy and emotional development of the child*.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

*British Journal of Psychiatry.* 1997; 171:105-106.

– Grigoriadis S, VonderPorten E, Mamishavili y cols. Antidepressant exposure during pregnancy and congenital malformations: is there association? A systematic review and meta-analysis of the best evidence. *J Clin Psychiatry.* 2013; 74,4: e293-e308.

– Hasser C, Brizendine L, Spielvogel A. SSRI use during pregnancy. *Current Psychiatry.* 2006;5,4: 31-40.

– Hemels ME, Einarson A, Koren G y cols. Antidepressant use during early pregnancy and the rates of spontaneous abortions: a meta-analysis. *Ann Pharmacother.* 2005;39,5: 803-809.

– Huybrechts K, Palmsten K, Avorn J y cols. Antidepressant use in pregnancy and risk of cardiac defects. *N Engl Med.* 2014; 370, 25: 2397-2407.

– Jimenez-Solem E, Andersen JT, Petersen M y cols. Exposure to selective serotonin reuptake inhibitors and the risk of congenital malformations: a nationwide cohort study. *BMJ Open.* 2012; 2 e001148. doi:10.1136/bmjopen-2012-001148.

– Källén BA, Olausson P. Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79:301-308.

– Kore G, Matsui D, Einarson A y cols. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates?. *CMAJ.* 2005;172,11:1457-1459.

– Lactamed. Available at: <http://toxnet.nlm.nih.gov/cgi-bin/sis/htmlgen?LACT> Accedido 7-2-2016

– Lennestål R, Källén B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology.* 2007; 27,6:607-13.

– Louik C, Lin AE, Weller MM y cols. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007;356:2675-83.

– McGrath M, Sullivan M. Birth weight, neonatal morbidities, and school age outcomes in full-term and preterm infants. *Issues in Comprehensive Pediatric Nursing.* 2002; 25:231-254.

– Mundy J. Paxil, pregnancy, and birth defects. Nov 9, 2006. [www.lawyersandsettlements.com/articles/paxil-pregnancy-birth-defects](http://www.lawyersandsettlements.com/articles/paxil-pregnancy-birth-defects) (accedido 14-02-2016).

– Nordeng H, Spigset O. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy: effects on the infant. *Drug Saf.* 2005;28,7:565-81.

– Nulman I, Rovet J, Stewart DE y cols. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med.* 1997; 336,4: 258-262.

– Painuly N, Painuly R, Heun R y cols. Risk of cardiovascular malformations after exposure to paroxetine in pregnancy: meta-analysis. *The Psychiatrist.* 2013; 37, 198-203.

– Pedersen LH, Henriksen TB, Vestergaard M y cols. Selective Serotonine reuptake inhibitors in pregnancy and congenital malformations: population based cohort study. *BMJ.* 2009;339:b3569. doi: 10.1136/bmj.b3569.

– Petersen I, Evans SJ, Gilbert R y cols. Selective Serotonin Reuptake inhibitors and congenital heart anomalies. Comparative cohort studies of women treated before and during pregnancy and their children. *J Clin Psychiatry* 2016; 77,1:e36-e42.

– Rai D, Lee BK, Dalman C y cols. Parental depression, maternal antidepressant use during pregnancy, and risk of autism spectrum disorders: population based case control study. *BMJ.* 2013;346:f2059.

– Reefhuis J, Devine O, Friedman J y cols. Specific SSRIs and birth defects: Bayesian analysis

to interpret new data in the context of previous reports. *BMJ*. 2015;350:h3190. doi: 10.1136/bmj.h3190.

– Reis M, Kallen B. Delivery outcome after maternal use of antidepressants drugs in pregnancy: an update using Swedish data. *Psychological Medicine*. Published online: 5 January 2010. Doi.: 10.1017/S0033291709992194.

– Sanz EJ, De las Cuevas C, Kiuru A y cols. Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis. *Lancet*. 2005; 365,9458: 482-487.

– Schimell MS, Katz EZ, Shaag Y y cols. Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29:479-484.

– Takoua B, Sheehy O, Mottron L y cols. Antidepressant use during pregnancy and risk of autism spectrum disorder in children. *JAMA Pediatr*. 2016;170,2:117-124. doi:10.1001/jamapediatrics.2015.3356.

– Taylor D, Paton C, Kapur S. *The Maudsley Prescriber Guidelines*, 10th ed. Informa Healthcare: London 2009.

– Teixeira JM, Fisk NM, Glover V. Association between maternal anxiety in pregnancy and increased uterine artery resistance index: cohort based study. *British Medical Journal*. 1999; 318:153-157.

– US Food and Drug Administration: FDA Public Health Advisory: Paroxetine. Dec 8, 2005. <http://www.fda.gov/cder/drug7advisory/paroxetine200512.htm>

– Winterfield U, Klinger G, Panchaud A y cols. Pregnancy Outcome following maternal exposure to mirtazapine. A multicenter , prospective study. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2015;35,3:250-259. doi: 10.1097/JCP.0000000000000309.

– Yaris F, Kadioglu M, Kesim M y cols. Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome o a case series. *Reprod Toxicol*. 2004;19:235-238.

– Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES y cols. Risk/benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2000;157:1933-1940.

– Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE y cols. *The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists*. *Gen Hosp Psychiatry*.2009; 31: 403-413.

### CAPÍTULO 8

#### Antipsicóticos en el embarazo

### 8.1. INTRODUCCIÓN

El conocimiento acerca de los efectos de los antipsicóticos (APs) sobre el desarrollo fetal o en la lactancia, o las consecuencias de la exposición a los mismos a largo plazo es limitado, lo que obliga al clínico a sopesar las ventajas e inconvenientes de estos fármacos en condiciones de incertidumbre, además de los riesgos que conllevaría la interrupción del tratamiento.

No existe ninguna medicación antipsicótica aprobada para su utilización durante el embarazo o la lactancia, por lo que debe evaluarse la relación riesgo/beneficio derivada de dos opciones problemáticas como son la exposición del feto a los fármacos y, por otra parte, la interrupción del tratamiento de la madre. La información disponible sobre los riesgos inherentes al tratamiento con APs durante el embarazo y la lactancia deriva de estudios en animales, casos clínicos aislados, revisiones de la literatura, revisiones retrospectivas de datos clínicos, y registros como el National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics en EEUU o el National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy australiano.

A la luz de estas fuentes resulta difícil establecer un criterio general para el abordaje de las pacientes 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.

### 8.2. SEGURIDAD DE LOS APs DURANTE EL EMBARAZO

Todos los APs atraviesan la barrera placentaria, en una proporción mayor o menor. La olanzapina es el AP que la atraviesa en mayor medida, seguida por el haloperidol y la risperidona. La quetiapina es el AP con menor proporción de paso placentario (Newport y cols., 2007).

Los efectos de la medicación sobre el feto pueden clasificarse como teratogenicidad, toxicidad neonatal y secuelas postnatales neuroconductuales a largo plazo, así como las complicaciones gestacionales que afectan a la madre. Varias clasificaciones evalúan el riesgo teratogénico de los fármacos, incluyendo la FDA, el Australian Drug Evaluation Committee, y el Swedish Catalog of Approved Drugs. Sin embargo estos sistemas clasificatorios tienen importantes limitaciones, como la ausencia de información acerca de la relación entre el posible riesgo y la dosis y duración de la exposición al fármaco.

En general, un porcentaje importante de los embarazos no es planificado, y quizás en el caso de las mujeres con problemas graves de salud mental esto sea aún más fre-

cuenta, por lo que la exposición fetal a la medicación psiquiátrica durante el primer trimestre del embarazo puede esperarse que sea elevada. Por otro lado en el caso de los trastornos psicóticos la politerapia es casi la norma más que la excepción, lo que incrementa la exposición a múltiples fármacos y a un mayor potencial teratogéno (Peindl y cols., 2007). Planificar el embarazo es la mejor manera de prevenir la exposición a medicación no indispensable. En líneas generales se ha producido una reducción de malformaciones fetales presentes en el nacimiento, en buena parte debido a las ecografías rutinarias durante el embarazo y la interrupción voluntaria del embarazo en el caso de detección de alteraciones relevantes.

Gentile (2010), en una revisión sistemática acerca del uso de APs en el embarazo concluye que con la información disponible no es posible alcanzar conclusiones definitivas acerca de los riesgos teratogénos de estos fármacos, tanto los de primera como los de segunda generación o atípicos. Ambos tipos de APs parecen asociarse sin embargo a un incremento en el riesgo de complicaciones neonatales. La mayoría de los APs atípicos parecen incrementar el riesgo de complicaciones metabólicas gestacionales y de incremento de peso gestacional y en el nacimiento del bebé.

En todo caso, el riesgo del tratamiento antipsicótico sobre el desarrollo fetal y neonatal es muy difícil de establecer y de separar de otros factores. Padeecer una esquizofrenia incrementa el riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro, bajas puntuaciones APGAR, retraso en el crecimiento intrauterino y malformaciones congénitas (Matvosyan, 2011), aunque las causas seguramente son multifactoriales, incluyendo una mayor prevalencia de tabaquismo, uso de alcohol y drogas y precariedad socioeconómica durante el embarazo (Bennedsen, 1998).

### 8.3. TERATOGENICIDAD

Los fármacos APs no constituyen un grupo químico homogéneo, por lo que puede presuponerse que el riesgo teratogénico o perinatal tampoco lo sea. Sin embargo, en líneas generales, su acción farmacodinámica conocida sobre receptores dopaminérgicos, serotoninérgicos y alfaadrenérgicos es relativamente similar.

La información disponible, basada en casos aislados y observaciones insuficientes, así como en los datos que van recopilándose en los sistemas de registro nacionales en lugares como EEUU o Australia, sugiere que la asociación entre la exposición a fármacos APs durante el embarazo y el riesgo de malformaciones fetales es escasa. A menudo las conclusiones que los diversos autores alcanzan con los mismos datos pueden parecer contradictorias.

Los datos existentes acerca del uso de fenotiacinas durante el embarazo no son concluyentes. En los metaanálisis realizados de los escasos estudios disponibles (Gentile, 2010), parece observarse un pequeño incremento del riesgo de malformaciones fetales tras la exposición a fenotiazinas durante el primer trimestre (2,4 frente a 2% en la población general), aunque no se ha identificado ninguna malformación específica (Trixler y cols., 2005; Mendoza y cols., 2004). Por otro lado, la mayoría de los datos disponibles proceden de casos de exposición a fenotiazinas por razones

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

no psiquiátricas (hiperemesis gravídica, por ejemplo), con dosis maternas probablemente menores que las que se emplean habitualmente en el tratamiento de las psicosis (Alsthuler y cols., 1996).

En el caso del haloperidol, existen pocos estudios acerca de los riesgos de la exposición prenatal. Sin embargo, probablemente sea el fármaco AP al que más mujeres gestantes han estado expuestas, dado su extenso uso clínico, especialmente antes de la comercialización de los APs atípicos. En general, los datos disponibles no apoyan que exista un riesgo superior de muerte neonatal, bajo peso al nacimiento, o prematuridad. Se han descrito casos aislados de alteraciones en el desarrollo de las extremidades, aunque la relación causal es dudosa (Trixler y cols., 2005).

Estudios previos no han mostrado riesgos teratogénicos claros asociados al uso de APs atípicos (McKenna y cols., 2005; Robakis y cols., 2013). Sin embargo un metaanálisis reciente (Terrana y cols., 2015) concluye que la exposición a estos fármacos puede estar asociada a un riesgo mayor de malformaciones y de parto pretérmino. Un estudio refirió un incremento significativo del riesgo de malformaciones cardiovasculares (Reis, 2008). El uso de cualquier tipo de AP en las últimas semanas de gestación sí se asocia a mayor riesgo de problemas postnatales y necesidad de atención neonatal intensiva (Haberman y cols., 2013), así como de partos por cesárea (Reis y cols., 2008). Algunos estudios parecen mostrar un mayor riesgo de malformaciones del tubo neural asociados a obesidad e ingesta reducida de folatos (Koren y cols., 2002)

Recientemente se han publicado datos relativos al National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics americano (Cohen y cols., 2016), con los que se concluye que con la información disponible en la actualidad no existe evidencia de que los APs de segunda generación actúen como agentes teratogénos mayores y que su uso durante el primer trimestre del embarazo no incrementa de forma sustancial el riesgo de malformaciones.

### 8.4. TOXICIDAD NEONATAL

La toxicidad neonatal engloba los síntomas conductuales físicos que aparecen en el periodo neonatal inmediato y que pueden atribuirse a la exposición a un determinado fármaco tras los primeros meses del parto. Aunque se han descrito síndromes de distrés neonatal, asociados a la exposición o abstinencia a diversos psicofármacos, como ADS, BDZs y estabilizadores del humor, los datos referidos a APs son muy escasos. De hecho no existe (o este autor no la ha encontrado) información procedente de estudios sistemáticos específicos acerca de las complicaciones neonatales derivadas de la exposición a APs durante el embarazo.

Se han descrito varios casos de síndrome neonatal extrapiramidal tras la exposición a APs de primera generación (Gentile, 2010), generalmente 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. Asimismo, se han descrito casos aislados de convulsiones, al-

teraciones en el ECG y Apgar bajo tras la exposición a la clozapina durante el tercer trimestre. Con los APs 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 persistieron en algunos niños hasta los 10 meses de edad. Se han comunicado casos aislados de apatía e ictericia colostática, asociados al uso perinatal de dosis elevadas de clorpromazina (Trixler y cols., 2005). No se ha confirmado que existan efectos a largo plazo.

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 (Yaeger y cols., 2006).

### 8.5. TOXICIDAD POSTNATAL A LARGO PLAZO

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 APs 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 (Trixler y cols., 2005). 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.

### 8.6. APs Y COMPLICACIONES METABÓLICAS GESTACIONALES

La mayoría de los APs atípicos (con la posible excepción de aripirazol y ziprasidona) se asocian a riesgos relacionados con el incremento de peso, diabetes y complicaciones metabólicas, especialmente durante tratamientos prolongados. Diversos estudios (Newham y cols., 2008) han mostrado una posible asociación entre la exposición a APs atípicos durante el embarazo y riesgo de peso elevado al nacer (peso superior al correspondiente a la edad gestacional) y parto por cesárea. El peso elevado del bebé se ha relacionado con un incremento del riesgo de complicaciones obstétricas y con un mayor riesgo de desarrollo de obesidad y diabetes en la edad adulta. Este efecto parece especialmente relevante con relación a la exposición a la olanzapina y la clozapina (Bodén y cols., 2012). Sin embargo existen otros estudios que no han demostrado asociación entre la exposición a medicación antipsicótica y riesgo de complicaciones médicas, como diabetes gestacional, eclampsia y preeclampsia o tromboembolismo venoso, así como parto pretérmino, o bajo peso al nacer (Vigod y cols., 2015)

### 8.7. USO DE FÁRMACOS APs DE LIBERACIÓN RETARDADA EN EL EMBARAZO

En líneas generales el uso de APS de liberación prolongada no es una opción de primera elección durante el embarazo. En el caso de embarazos planificados se recomienda el cambio a la formulación oral, a la mínima dosis eficaz. En el caso de embarazo no planificado, la decisión puede no estar tan clara dado el tiempo necesario de solapamiento y transición a la formulación oral (Llorca y cols., 2013)

Existen datos anecdóticos, procedentes de casos individuales, de exposición a APS de acción prolongada, durante el embarazo completo, incluyendo risperidona depot, sin evidencia de malformaciones ni afectación del desarrollo pre y posnatal (Kim y cols., 2007). Se ha referido un caso de exposición a paliperidona durante todo el embarazo sin detectarse efectos teratogénicos ni toxicidad neonatal o posnatal temprana en un seguimiento de cuatro meses (Özdemir y cols., 2015). La paliperidona no deja de ser el metabolito activo de la risperidona, por lo que sus riesgos en embarazo y lactancia pueden suponerse similares. La prolongada duración de sus efectos, superior a otros antipsicóticos depot, podría prolongar la posible toxicidad postnatal en el bebé, especialmente posible clínica extrapiramidal.

### 8.8. CONCLUSIONES

Siguiendo una revisión razonablemente actualizada (Robakis y cols., 2013) podemos sintetizar así los riesgos conocidos asociados a los diversos APs atípicos:

**Aripiprazol:** Casos aislados de taquicardia fetal que requirieron cesárea de emergencia y casos de distrés respiratorio transitorio. Datos de teratogenicidad en animales a dosis 3-10 veces superiores a las recomendadas en humanos. Razonable uso en mujeres estabilizadas y con buena respuesta previa al fármaco, pero no se considera un fármaco de primera elección en el resto.

**Clozapina:** Existen referencias de casos aislados de asociación con malformaciones, complicaciones metabólicas gestacionales y problemas prenatales. No existe evidencia de teratogenicidad en animales. Se ha referido riesgo incrementado de diabetes gestacional y macrocefalia. En pacientes ya estabilizadas con clozapina parece una opción razonablemente segura y, en todo caso, los riesgos asociados a la interrupción del tratamiento con clozapina o el cambio a otro AP no parecen asumibles, salvo causas de fuerza mayor. Se ha de tener en cuenta la necesidad de mantener controles hematológicos en el bebé tras el parto. La lactancia materna está contraindicada si se mantiene el tratamiento con clozapina.

**Olanzapina:** Existen referencias de casos aislados de malformaciones asociadas al uso de olanzapina durante el embarazo. Estudios de mayor tamaño no han encontrado evidencia de mayores riesgos teratogénicos, ni un patrón específico de malformaciones. Los datos disponibles en animales no muestran signos de teratogenicidad. Se ha referido mayor riesgo de complicaciones prenatales, síndrome de privación neonatal, así como un incremento en el riesgo de diabetes gestacional y macrocefalia. Es una opción razonablemente segura para pacientes previamente estabilizadas con este fármaco o con historia de buena respuesta al mismo, pero algunos de sus riesgos,

como la diabetes gestacional o el a veces excesivo aumento de peso, pueden limitar su elección como primera opción en el resto de casos.

**Quetiapina:** La quetiapina tiene un paso placentario menor que la risperidona y la olanzapina. La información disponible no muestra un incremento en el riesgo de malformaciones fetales o problemas neonatales, aunque los estudios en animales han mostrado retrasos en osificación. Los datos disponibles colocan a la quetiapina como fármaco de razonable primera elección para pacientes sin tratamiento previo o ausencia de historia de buena respuesta a otros APs.

**Risperidona:** La risperidona tiene un paso placentario mayor que la quetiapina, con una mayor exposición fetal al fármaco. Los datos disponibles sugieren que la risperidona no tiene efectos teratogénicos significativos. Se ha descrito clínica de deprivación postparto con temblor, irritabilidad, dificultades de alimentación y somnolencia. Los datos de teratogenicidad en animales no son concluyentes, aunque se han referido incrementos en la mortalidad fetal. La capacidad para inducir hiperprolactinemia puede ser también un problema tanto para concebir como para mantener el embarazo. Puede no ser la mejor opción para una mujer que esté tratando de quedarse embarazada o en los estadios tempranos del embarazo, pero es una opción razonable para embarazos en curso, ya en su segundo o tercer trimestre.

**Ziprasidona:** Escasa información disponible. Los datos procedentes de exposición a animales muestran retrasos en la osificación, mayor tasa de mortinatos, reducción de peso fetal y de supervivencia postnatal, malformaciones renales y cardíacas. A pesar de la escasa evidencia disponible en su uso en humanos, los datos procedentes de animales invitan a no utilizar ziprasidona como primera elección durante el embarazo.

**Asenapina:** No existen datos disponibles procedentes de su uso en humanos. Los estudios en animales no han mostrado signos de teratogenicidad. La escasa experiencia desaconseja su uso como primera elección.

**Paliperidona:** Escasa información disponible. Los estudios en animales no muestran riesgos teratogénicos. Dada la escasa experiencia no debería utilizarse como primera elección.

En la Tabla 8.1 se resumen los riesgos de uso en el embarazo de los principales APs:

**TABLA 8.1: RIESGOS DE USO EN EL EMBARAZO DE LOS PRINCIPALES APs**

ANTIPSIKÓTICO	RIESGOS EN EL EMBARAZO
Aripiprazol	Datos de teratogenicidad en animales. Razonable uso en mujeres estabilizadas y con buena respuesta previa al fármaco, no se considera un fármaco de primera elección en el resto.
Clozapina	No existe evidencia de teratogenicidad en animales. Riesgo incrementado de diabetes gestacional y macrocefalia. Solo de elección en pacientes ya estabilizadas con clozapina

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Olanzapina	Los datos disponibles en animales no muestran signos de teratogenicidad. Mayor riesgo de complicaciones prenatales, síndrome de privación neonatal, e incremento en el riesgo de diabetes gestacional y macrocefalia. Opción razonablemente segura para pacientes previamente estabilizadas con este fármaco o con historia de buena respuesta al mismo. El riesgo de diabetes gestacional pueden limitar su elección como primera opción.
Quetiapina	Paso placentario menor que la risperidona y la olanzapina. La información disponible no muestra un incremento en el riesgo de malformaciones fetales o problemas neonatales, aunque los estudios en animales han mostrado retrasos en osificación. Los datos disponibles colocan a la quetiapina como fármaco de razonable primera elección para pacientes sin tratamiento previo o historia de buena respuesta a otros antipsicóticos.
Risperidona	Los datos disponibles sugieren que la risperidona no tiene efectos teratogénicos significativos. Se ha descrito clínica de privación postparto con temblor, irritabilidad, dificultades de alimentación y somnolencia. Por su capacidad para inducir hiperprolactinemia puede no ser la mejor opción para una mujer que esté tratando de quedarse embarazada o en los estadios tempranos del embarazo, pero es una opción razonable para embarazos en curso, ya en su segundo o tercer trimestre.
Ziprasidona	Los datos procedentes de exposición a animales muestran retrasos en la osificación, mayor tasa de mortinatos, reducción de peso fetal y de supervivencia postnatal, malformaciones renales y cardíacas. A pesar de la escasa evidencia disponible en su uso en humanos, los datos procedentes de animales invitan a no utilizar ziprasidona como primera elección durante el embarazo.
Asenapina	No existen datos disponibles procedentes de su uso en humanos. Los estudios en animales no han mostrado signos de teratogenicidad. La escasa experiencia desaconseja su uso como primera elección.
Paliperidona	Escasa información disponible. Los estudios en animales no muestran riesgos teratogénicos. Dada la escasa experiencia no debería utilizarse como primera elección.
Antipsicóticos de liberación prolongada	No son una opción de primera elección durante el embarazo. En el caso de embarazos planificados se recomienda el cambio a la formulación oral a la mínima dosis eficaz. En el caso de embarazo no planificado la decisión puede no estar tan clara dado el tiempo necesario de solapamiento y transición a la formulación oral
Antipsicóticos de primera generación	En general se consideran seguros. Riesgos poco claros de teratogenicidad.

## 8.9. Bibliografía

- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP y cols. *Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines*. *Am J Psychiatry*. 1996; 153: 592-606.
- Bennedsen BE. *Adverse pregnancy outcome in schizophrenic women: occurrence and risk factors*. *Schizophr Res*. 1998 Sep 7; 33: 1-26.
- Bodén R, Lundgren M, Brandt L y cols. *Antipsychotics during pregnancy: relation to fetal and maternal metabolic effects*. *Arch Gen Psychiatry*. 2012; 69: 715-21.
- Cohen LS, Viguera AC, McInerney KA. *Reproductive safety of second-generation antipsychotics: current data from the Massachusetts General Hospital National Pregnancy Registry for Atypical Antipsychotics*. *Am J Psychiatry* 2016; 173:263–70.
- Gentile S. *Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review*. *Schizophr Bull*. 2010; 36: 518-44.
- Habermann F, Fritzsche J, Fuhlbrück F y cols. *Atypical antipsychotic drugs and pregnancy outcome. a prospective, cohort study*. *J Clin Psychopharmacol*. 2013 Au; 33: 453-62.
- Kim SW, Kim KM, Kim JM y cols. *Use of long-acting injectable risperidone before and throughout pregnancy in schizophrenia*. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2007; 31: 543-45.
- Koren G, Cohn T, Chitayat D y cols. *Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants*. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 136-7.
- Llorca PM, Abbar M, Courtet P y cols. *Guidelines for the use and management of long-acting injectable antipsychotics in serious mental illness*. *BMC Psychiatry*. 2013; 13: 340. doi:10.1186/1471-244X-13-340.
- Matevosyan, NR. *Pregnancy and postpartum specifics in women with schizophrenia: a meta-study* *Arch Gynecol Obstet*. 2011; 283: 141-7.
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M y cols. *Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study*. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66: 444-9.
- Mendoza G, Aguilera C. *Seguridad de los fármacos antipsicóticos durante el embarazo*. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 573-6.
- Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K y cols. *Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study*. *Br J Psychiatry*. 2008; 192: 333-7.
- Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL y cols. *Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes*. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 1214-20.
- Özdemir A, Pak S, Canan F y cols. *Paliperidone palmitate use in pregnancy in a woman with schizophrenia*. *Arch Womens Ment Health*. 2015; 18: 739-40.
- Peindl KS, Masand P, Mannelli P y cols. *Polypharmacy in pregnant women with major psychiatric illness: A pilot study*. *J Psychiatr Pract*. 2007; 13: 385-92.
- Reis M, Källén B. *Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome*. *J Clin Psychopharmacol*. 2008; 28: 279-88.
- Robakis T, Williams K. *Atypical antipsychotics during pregnancy*. *Current Psychiatry*. 2013; 12(7):12-8.
- Terrana N, Koren G, Pivovarov J y cols. (2015). *Pregnancy outcomes following in utero exposure to second-generation antipsychotics: a systematic review and meta-analysis*. *J Clin Psychopharmacol*. 2015; 35: 559-65.
- Trixler M, Gati A, Fekete S y cols. *Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy*. *Drugs*. 2005; 65: 1193-206.
- Vigod S, Gomes T, Wilton AS y cols. *Antipsychotic drug use in pregnancy: high dimensional, propensity matched, population based cohort study*. *BMJ*. 2015; 350: h2298.

### CAPÍTULO 9

#### Eutimizantes en el embarazo

##### 9.1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de las últimas décadas se han incorporado al grupo de fármacos empleados en el tratamiento del TAB múltiples productos (antiepilépticos y antipsicóticos, esencialmente), con desiguales resultados para los pacientes e igualmente dispar fortuna comercial. Se ha creado así el grupo de los llamados “reguladores del humor”, “estabilizadores del ánimo”, “timorreguladores”, o eutimizantes, al que es costumbre referirse como un grupo homogéneo, cuando cada producto es química, farmacodinámica y clínicamente diferente a los demás. En Psicofarmacología, las “clases” las crean varios factores. Uno es el hábito clínico; otro, el afán de los fabricantes por ensanchar el nicho comercial de sus productos, buscando nuevas indicaciones; y un tercero es la Administración, que sanciona la existencia de la presunta “clase” con autorizaciones de uso transversales que permiten que múltiples y dispares productos sean utilizables en una misma patología. Ser incluido en una “clase” permite al producto en cuestión ampliar su horizonte comercial, pero a veces reporta efectos no deseados. La FDA, por ejemplo, desaconseja de entrada el uso en la demencia de todo nuevo antipsicótico, sin considerar su mecanismo de acción, su familia química o si realmente hay indicios de que pueda representar un riesgo significativo. Aún más significativo es el caso de los antiepilépticos, a los que a FDA colocó en 2009 un “warning” genérico (a toda la “clase”) (Food and Drugs Administration, 2009) sobre el riesgo de inducción de conductas suicidas, basándose en hallazgos aplicables solo a algunas moléculas. En el caso de los eutimizantes, un pormenorizado estudio de Fountoulakis y cols. (2011) descartó que exista un “efecto clase” que homogeneice al grupo.

Tras dejar claro que no estamos hablando de productos parangonables, este capítulo se centrará en los fármacos más directamente identificados como eutimizantes: el litio y tres antiepilépticos (VPA, CBZ y LTG) autorizados para su uso en el TAB. Sobre estos tres últimos existe una notable bibliografía compuesta por el estudio de su empleo en mujeres epilépticas embarazadas, y el efecto del litio en el embarazo ha sido analizado, con conclusiones desiguales, desde hace más de 40 años. Son fármacos, por otra parte, sobre los que existe una suficiente experiencia clínica que permite tener en mente las complicaciones que podría experimentar la gestante por su toma. Puesto que no existe una bibliografía específica sobre el empleo de antipsicóticos “eutimizantes” en el embarazo, remitimos al lector interesado en este aspecto al capítulo 8 de esta obra dedicado a los antipsicóticos.

## 9.2. LITIO

El litio, el primero de los medicamentos que mostró un efecto profiláctico de episodios agudos de TAB, sigue siendo el eutimizante de referencia, a pesar de su orfandad comercial y de su estrecho margen terapéutico. A su acción terapéutica y profiláctica se une que se ha demostrado que el tratamiento con litio reduce el riesgo de suicidio (Geddes y Miklowitz, 2003). Y no es menor mérito, como señala Belmaker (2004), que el litio sea un producto versátil y cumplidor, que a través del estudio de su farmacodinamia ha permitido consolidar las teorías que se han ido sucediendo en los últimos 50 años para explicar la fisiopatología y fisiología del TAB, desde la implicación de las monoaminas hasta la relevancia de la neuroprotección, pasando por la supersensibilidad de los receptores dopaminérgicos, la posible implicación de los segundos, o terceros mensajeros, y la participación del sistema glutamatérgico.

En el campo específico del tratamiento del TAB durante el embarazo, el litio ha sido durante décadas un producto tachado de altamente teratogénico y, por tanto, que debería evitarse a toda costa en mujeres gestantes. Sin embargo, en los últimos años asistimos a una reivindicación del catión, derivada de diversos factores. En primer lugar, el reconocimiento de que el riesgo de recurrencia en mujeres no tratadas con eutimizantes durante el embarazo es alto (Viguera y cols., 2007b), algo que es especialmente cierto en mujeres que dejaron el litio con motivo del embarazo (Viguera y cols., 2000). En segundo lugar, la constatación de que la capacidad teratogénica del litio es menos importante que lo clásicamente se había sospechado, por lo que cabe utilizarlo en casos concretos (Chisolm y Payne, 2016). Y en tercer lugar, se ha demostrado que las alternativas al litio tienen efectos teratogénicos más amplios y variados.

### 9.2.1. Farmacocinética del litio en el embarazo

El litio difunde a través de la placenta, por lo que la litemia en sangre de cordón umbilical es equivalente a la de la sangre materna. La concentración del catión en líquido amniótico puede ser superior a la de la sangre, aunque se desconoce el significado de este hecho (Newport y cols., 2005). A lo largo del embarazo aumenta de forma significativa la volemia y el aclaramiento de litio, por lo que es necesario incrementar las dosis habituales para mantener una litemia terapéutica. Se ha recomendado utilizar tomas fraccionadas, para evitar picos plasmáticos, y prestar una especial atención a los eventos (medicamentos, diarrea, vómitos, y en especial, hiperémesis gravídica) que habitualmente incrementan la litemia (Gentile, 2012). En todo caso, se recomienda mantener a lo largo del embarazo la litemia en los niveles más bajos que hayan sido eficaces en la paciente (Newport y cols., 2005).

En torno al parto se produce una gran reducción del aclaramiento renal, lo que se traduce en que la litemia puede aumentar de manera brusca y significativa, exponiendo al feto a un mayor riesgo de sufrir las complicaciones perinatales descritas más adelante (Grandjean y Aubry, 2009b). En esta fase es especialmente importante evitar la exposición a nefrotóxicos y fármacos que como los AINEs pueden generar un incremento de la litemia, así como procurar una hidratación abundante (Galbally y cols., 2010a). Puesto que tras las modificaciones en las dosis el litio tarda en torno

a una semana en alcanzar niveles estables (Bowden, 1996), deben tomarse medidas sin contar con el apoyo de valores de litemia que guíen la decisión. En general, ha de rebajarse la dosis de litio, y se han propuesto incluso la supresión del producto entre 24 y 48 horas antes de la fecha prevista de parto o de la cesárea programada, para reintroducirlo tras el mismo y una vez estabilizada la madre (Newport y cols., 2005). Sin embargo, esta estrategia no consigue reducir significativamente las complicaciones perinatales (Deligiannidis y cols., 2014) y puede exponer a la madre a un mayor riesgo de descompensación tras el parto, por la brusquedad con que se produce. Otras alternativas serían no administrar litio desde que el comienzo del trabajo del parto (Jones y cols., 2014) o reducir la dosis al 50% poco antes del parto (Gaviria, 2008). A lo largo del embarazo deben realizarse litemias, inicialmente mensuales, que se complementarán con determinaciones de TSH, calcio y electrolitos. A partir de la semana 36 se recomienda realizar litemias semanales (Galbally y cols., 2010a).

Tras el parto, se produce fisiológicamente una gran reducción del volumen vascular (Shou y cols., 1973b), lo que unido a un menor aclaramiento renal hace que las dosis para obtener litemias eficaces sean menores y pueda volverse a la pauta previa al embarazo. El tratamiento con litio, en todo caso, es crucial en el puerperio, por el riesgo de descompensación que conlleva este periodo. Clásicamente se ha contraindicado la lactancia materna si la madre es tratada con litio, ya que el catión alcanza concentraciones en la leche en torno al 30-50% de las existentes en la sangre de la madre y la inmadurez del riñón del lactante entraña presumiblemente un riesgo de aparición de toxicidad (Tillery y cols., 2013). Sin embargo, un estudio de Viguera y cols. (2007) encontró que el litio no alcanza concentraciones altas en la sangre de los lactantes y es bien tolerado.

### 9.2.2. Litio: Teratogenia

Desde hace más de 40 años (Schou y cols., 1973 b) se asocia la exposición al litio durante la organogénesis con la aparición de la anomalía de Ebstein, en la que la válvula tricúspide está situada más abajo de lo normal, de modo que la parte superior del ventrículo derecho forma parte de la aurícula derecha, resultando en que el ventrículo derecho es demasiado pequeño y la aurícula derecha excesivamente grande. Esta anomalía tiene un curso y pronóstico variable, dependiendo de la gravedad de la lesión y de la presencia de otras malformaciones asociadas (comunicación interauricular, estenosis valvular pulmonar, atresia pulmonar, arritmias), pero puede ser letal (Radford y cols., 1985). Aunque las series analizadas eran pequeñas y verosímilmente sesgadas al estar condicionadas por la declaración voluntaria de las complicaciones (lo que favorece la comunicación de los resultados desfavorables y no de los casos sin alteraciones asociadas), algunos trabajos encontraron una elevada incidencia de malformaciones (en torno a 11%) en bebés expuestos a litio durante el primer trimestre, destacando las malformaciones cardiovasculares (8%), entre las que la tasa de presentación de la anomalía de Ebstein (2,5%) ocupaba un lugar preminente (Weinstein, 1980). Otros autores apuntaron que esta anomalía se daba en los niños expuestos al litio durante la organogénesis con una frecuencia 400 veces superior a la observada en la población general (Nora y cols., 1974), lo que sin duda

contribuyó a que se evitase el uso del fármaco en mujeres embarazadas.

Posteriormente se comprobó que la exposición a litio en el primer trimestre aumenta el riesgo de anomalía de Ebstein en menor medida que lo temido inicialmente (Jacobson y cols., 1992), con tasas entre 10 a 20 veces superiores a las de la población general, por lo que si en esta el riesgo se sitúa en el 0.005%, el riesgo real en los niños expuestos a litio oscila entre el 0.05 y el 0.1% (Cohen y cols., 1994). Como señalan Chisolm y Payne (2016) esto implica que de cada 100 niños expuestos, 99 no la desarrollan, por lo que esta baja incidencia de la anomalía puede hacer que a la hora de decidir sobre la pertinencia o no de tratar con litio a una embarazada pueda pesar más la necesidad de evitar recurrencias agudas del TAB.

Más recientemente, Yacobi y Ornoy (2008) estudiaron un total de 296 niños expuestos a litio durante su vida intrauterina y encontraron una tasa de malformaciones similar a la de los controles, por lo que a pesar de que dos de los niños estudiados presentaban anomalía de Ebstein frente a ninguno de los del grupo control, cuestionaban que el litio siguiera siendo considerado un teratógeno. Más tarde McKnight y cols. (2012) analizaron 62 estudios sobre el potencial teratogénico del litio (7 estudios de cohorte, 7 caso-control y 48 comunicaciones de casos), concluyendo que no hay pruebas sólidas de que el litio sea teratógeno, por lo que es muy posible que el riesgo se haya sobreestimado. Un trabajo más reciente, de Diav-Citrin y cols. (2014), combinando casos del servicio israelí de información sobre teratógenos con otras bases de datos, encontró que los embarazos en los que había exposición a litio terminaban en aborto espontáneo con mayor frecuencia. Asimismo, observó que aunque no existía una mayor tasa de malformaciones severas, los niños expuestos a litio en el primer trimestre presentaban un mayor índice de anomalías cardiovasculares.

En síntesis, la exposición a litio durante la organogénesis se asocia a un mayor riesgo de malformaciones cardiovasculares y en particular de anomalía de Ebstein, aunque el peso de esta asociación es notoriamente menor a lo clásicamente temido. Los estudios al respecto deberán incluir, como el de Diav-Citrin, a embarazadas con TAB que han optado por no seguir tratamiento eutimizante durante su gestación, ya que como ha demostrado Bodén y cols. (2012) este cuadro se asocia a resultados adversos del embarazo independientemente de que la gestante reciba o no medicamentos de este grupo. Desde el punto de vista clínico, se ha recomendado realizar estudios ecográficos 2D y ecocardiografía fetal a las 16 semanas de gestación (Yonkers y cols., 2004), complementadas con revisiones ecocardiográficas a las 18-23 semanas (Galbally y cols., 2010a).

### 9.2.3. Efectos del litio sobre el neonato

La exposición fetal al litio en la cercanía del parto se ha asociado con hipotonía y cianosis, conformando una variante del llamado “floppy baby”. Se ha descrito también atonía, hipotiroidismo, polihidramnios, toxicidad hepática, contracciones musculares, anomalías electrocardiográficas, hipotermia e inquietud (Barnes y Mitchell, 2015; Galbally y cols., 2010b), así como diabetes insípida nefrogénica (Kozma, 2005) y macrosomía (Gentile, 2006). Estas complicaciones se han descrito especialmente

con litemias superiores a 0,64 mEq/L, lo que supone un argumento más para utilizar siempre la dosis mínima que permita alcanzar concentraciones eficaces en sangre y extremar las precauciones en torno al parto (Newport y cols., 2005). Aunque se han descrito muertes perinatales en bebés expuestos a litio (Barnes y Mitchell, 2005), las anomalías observadas en el neonato no suelen tener graves consecuencias si se dispone de asistencia pediátrica especializada.

### 9.2.4. Desarrollo ulterior de las personas expuestas a litio en la vida intrauterina

Hace ya 40 años que el gran estudioso y divulgador del litio, Mogens Schou (1976), estudió las secuelas a largo plazo de la exposición al catión en la vida intrauterina, en un grupo de 60 niños seguidos a lo largo de cinco años. El investigador danés no apreció anomalías significativas a nivel conductual en comparación con hermanos no expuestos. Un trabajo posterior de van der Lugt y cols. (2012) sobre 15 niños estudiados a edades entre los 3 y los 15 años no apreció efectos adversos de la exposición intrauterina a litio en cuanto a crecimiento o desarrollo neurológico, cognitivo o conductual. Aunque la casuística es reducida, los datos existentes, por lo tanto, son tranquilizadores.

### 9.2.5. Conclusión: Litio en el embarazo

A pesar de que históricamente se ha recomendado evitar el uso de litio en mujeres gestantes, la investigación más reciente demuestra que su suspensión durante el embarazo triplica el riesgo de episodios agudos tras el parto (Grandjean y Aubry, 2009a). Alternativamente, la continuación del tratamiento con litio en la fase final de la gestación, más allá de la semana 36, reduce a la quinta parte el riesgo de recidivas graves tras el parto (Barnes y Mitchell, 2005). Los estudios de los últimos 25 años también informan de que el riesgo malformativo, aunque existente, es muy inferior a lo que se temía.

Una estrategia conservadora sería evitar el tratamiento en lo posible en el primer trimestre, utilizándolo en el segundo y tercero si la exposición del feto al litio se compensa con la reducción del riesgo de descompensación de la madre (Schou, 1990; Barnes y Mitchell, 2005). Sin embargo, esta recomendación pierde peso si se tiene en cuenta que hasta el 50% de los embarazos no son planificados y que muchas mujeres no son conscientes de su gestación hasta pasado el primer trimestre (Henshaw, 1998). Por lo tanto, parece más realista la propuesta de Chisolm y Payne (2016) de mantener el litio en mujeres con antecedentes de TAB grave, a las que el tratamiento puede aportar una estabilidad clínica con un bajo riesgo para el bebé; en las mujeres con un número reducido de episodios agudos y periodos de eutimia prolongados, si es posible la planificación, se podría realizar una reducción muy paulatina del litio (o hacerlo igualmente, lentamente, si sobreviene un embarazo no planificado), para reintroducirlo a partir del segundo trimestre, con el fin de reducir el riesgo de descompensación puerperal. Debe tenerse presente, en todo caso, la probabilidad de aparición de un episodio agudo durante el proceso de retirada gradual, incluso en mujeres con un curso caracterizado por eutimia prolongada (Barbui y cols., 2013).

TABLA 9.1: LITIO EN EL EMBARAZO

Problemas para la madre	Problemas para el feto y neonato	Complicaciones a largo plazo	Recomendaciones de uso
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hipotiroidismo</li> <li>- Ganancia de peso</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Malformaciones cardíacas (riesgo bajo)</li> <li>- Síndrome neonatal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- No se han demostrado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Litemias mensuales y semanales tras la semana 36</li> <li>- Control tiroideo, Ca, electrolitos</li> <li>- Litemia más baja eficaz</li> <li>- Incremento de dosis por aumento de aclaramiento</li> <li>- Retirar o rebajar sustancialmente en la inmediatez del parto</li> <li>- Ecografía y ecocardiograma fetal</li> <li>- Reinstaurar dosis previa tras parto</li> </ul>

### 9.3. VALPROICO (VPA)

#### 9.3.1. Introducción sobre el VPA

La actividad antiepiléptica del VPA se puso de relieve al utilizarlo para disolver otro compuesto del que se esperaba una acción anticonvulsivante. Puesto que el nuevo producto, que demostró tal efecto en dicha solución, no fue eficaz cuando fue disuelto en otras sustancias, se dedujo que la molécula realmente anticómicial era el VPA, lo que constituye un ejemplo más de los muchos hallazgos casuales o serendípicos que jalonan la historia de la Farmacología (Comité Lyonnais de Recherches Thérapeutiques en Psychiatrie, 2000). Sus formas farmacológicas y sus presentaciones son variadas, y se presenta en forma de ácido o de sal sódica. La Valproamida (Depamide®) es un precursor de absorción lenta, y con unas fluctuaciones de niveles plasmáticos menos acusadas (Pisani y cols., 1981). En cambio, su perfil de interacciones es más complejo que el del VPA, por su mayor capacidad inhibitoria de la epóxido oxidasa, implicada en el metabolismo de la CBZ, con el consiguiente riesgo de acúmulo de un metabolito activo de este último producto que puede dar lugar a cuadros tóxicos (Bialer, 1991). El VPA está disponible en nuestro mercado como sal sódica en forma de comprimidos gastroresistentes, en solución y en presentación inyectable®, y coexiste con presentaciones de liberación prolongada que contienen una mezcla de valproato sódico y VPA en una relación peso/peso aproximada de 2,3:1 a favor de

la sal. En otros países, como los EEUU o el Reino Unido, existe una mezcla de VPA y valproato (divalproex o valproatosemisodio) en una relación peso/peso de (1:1). La principal diferencia que parece existir entre las diversas formas farmacológicas radica en la absorción, que se acompaña de menos molestias con comprimidos recubiertos y parece más rápida, y con mayores picos plasmáticos, con el emisodio. Ahora bien, más allá de la absorción, el protagonista en las demás fases farmacocinéticas y el responsable de la acción terapéutica es el VPA. En torno al 80% de la valproamida se convierte en el organismo en dicha molécula, que es también la forma que circula en sangre con cualquiera de las presentaciones farmacéuticas (sal, ácido, y sus combinaciones) (Perry y cols., 2000), y la que se valora en las técnicas de monitorización.

La constancia de la utilidad de la valproamida en el TAB data de hace 50 años (Lambert y cols., 1966), en tanto que a finales de los años 80 empezaron a publicarse ensayos clínicos con VPA con resultados positivos en la manía (Bowden, 1995; McElroy y cols., 1992) y en los cuadros mixtos (Freeman y cols., 1992; Swann y cols., 1997). La valproamida ha demostrado eficacia en la profilaxis del TAB (Lambert y Venaud, 1992), mientras que al divalproex se le atribuye una efectividad en el tratamiento de mantenimiento (Bowden, 2007), con una especial superioridad frente al litio en la prevención de los ciclos rápidos que, sin embargo, no se ha podido confirmar en algunos estudios (Calabrese y cols., 2005). Debe hacerse notar que la mayor parte de los estudios en TAB se han realizado con divalproex, y no con otras variantes. En algunos países, como el Reino Unido, el divalproex está autorizado en el TAB, mientras que otras formas farmacológicas no cuentan con autorización, algo que no parece muy lógico (Fisher y Broderick, 2003). La situación en el mercado español es incluso más chocante, ya que la valproamida está autorizada en la fase maniaca, pero no así en la profilaxis, mientras que el VPA solo está autorizado en la manía en su presentación de liberación retardada, y no ha contado con autorización en el tratamiento de mantenimiento hasta 2006, en que fue autorizado para la "Prevención de la manía asociada a trastornos bipolares". La impresión general es que el VPA es especialmente útil en los episodios mixtos, para los que la guía de la American Association of Psychiatry para el TAB lo recomienda por delante del litio (Work Group on Bipolar Disorder, 2010).

El mecanismo de acción del VPA es complejo (Rosenberg, 2007), e implica la potenciación de la transmisión gabaérgica, pero también la expresión selectiva de ciertos fármacos o la modulación de sistemas de señalización.

### 9.3.2. VPA y embarazo: Farmacocinética

El VPA es un fármaco con una marcada unión a las proteínas plasmáticas, cuya acción terapéutica se debe a su fracción libre. Su metabolismo es complejo, y participan diversos isozimas del CYP 450 (2C9, 2C19, 2A6), así como la vía de la glucuronización. Las concentraciones de VPA en sangre pueden variar notablemente en la interacción metabólica con otros fármacos (Degliannidis y cols., 2014).

El VPA atraviesa más rápidamente la placenta que otros anticonvulsivantes (Nau y cols., 1981). A lo largo del embarazo aumenta su fracción libre, disminuyendo la ligada a las proteínas plasmáticas. Al final del tercer trimestre aumenta marcadamente

el aclaramiento renal de VPA, con una reducción de la concentración plasmática de hasta el 50%, pero que no afecta a la fracción libre, que puede incluso aumentar, por lo que podría con ello potenciarse el efecto del producto sobre el feto. Por este motivo, las valoraciones de niveles de VPA deberían incluir tanto la fracción libre como la ligada a las proteínas plasmáticas (Degliannidis y cols., 2014).

### 9.3.3. VPA y Teratogenia

Se han descrito malformaciones significativas en un número muy importante de los niños expuestos a VPA durante su vida intrauterina, con “resultados adversos” de diversa índole entre el 10 y el 20% de los embarazos de mujeres que han sido tratadas con VPA durante este periodo (Meador y cols., 2006; Jentik y cols., 2010; Pearlstein, 2012). Clásicamente se ha asociado al VPA con anomalías del tubo neural, dosis dependientes, en bebés expuestos al producto entre los días 17 y 30 postconcepción. Estas alteraciones están presentes en entre el 1 y el 5% de los bebés expuestos (Nguyen y cols., 2009), pero se han encontrado tasas superiores al 8% (Galbally y cols., 2010b). El tratamiento profiláctico consiste en la administración de ácido fólico.

Otras anomalías descritas son afectación cognitiva, malformaciones craneofaciales y cardíacas, reducción del volumen cerebral, hipospadias o hendidura palatina. Se ha descrito un síndrome fetal por VPA (Gentile, 2011) que engloba las diversas malformaciones observadas en los niños expuestos al fármaco: pliegues epicánticos, desarrollo insuficiente de las cejas a nivel medial, labio superior fino y largo, labio inferior engrosado, malformaciones cardíacas, hipospadias, surco infraorbitario, puente nasal aplanado con pirámide nasal reducida y orificios nasales antevertidos, boca pequeña y orientada hacia abajo, y espina bífida.

Especialmente relevantes son las secuelas neuropsicológicas observadas en las personas que han estado expuestas a VPA en su vida intrauterina. Meador y cols. (2009) describieron que a los 3 años de edad se podía apreciar afectación de diversos parámetros cognitivos, observación que pudieron ampliar posteriormente al comprobar un cociente intelectual más bajo a los 6 años, dosis dependiente, en comparación con controles, frente a los cuales encontraron en los niños expuestos una menor capacidad cognitiva verbal y una mayor proporción de zurdos (Meador y cols., 2013). Estos efectos sobre la cognición y otras esferas del neurodesarrollo se dan selectivamente con VPA y no con otros fármacos antiepilépticos (Cohen y cols., 2013). Las diferencias frente a la población no expuesta eran menores si la embarazada había sido tratada con ácido fólico. Más recientemente, un estudio prospectivo, caso – control, ha apreciado una mayor tasa de trastornos del neurodesarrollo en niños expuestos a VPA intraútero, con especial incidencia de trastornos del espectro autista (Bromley y cols., 2013), en tanto que un estudio poblacional ha observado igualmente un mayor riesgo de autismo en niños cuyas madres recibieron durante el embarazo VPA en mono o politerapia (Christensen y cols., 2013). También se ha descrito una mayor incidencia y prevalencia de TDAH en niños expuestos a dosis altas (por encima de 1000 mg/d) de VPA en la última fase del embarazo (Cohen y cols., 2011). Estos hallazgos motivaron que el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europea (PRAC)

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

realizase una evaluación del balance beneficio-riesgo del VPA no solo en embarazadas, sino también en niñas y en mujeres con capacidad de gestación. Como consecuencia de esa evaluación, la AEPMS ha indicado que no debe administrarse VPA ni a niñas, ni a mujeres con capacidad de gestación ni a mujeres embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maniacos asociados al TAB no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces. Asimismo, señala que las mujeres con capacidad de gestación en tratamiento con VPA deben utilizar algún método anticonceptivo eficaz durante todo el tiempo que dure el tratamiento y se les explicará detalladamente los riesgos que correrá el feto en caso de embarazo. Los profesionales sanitarios deberán informar a las mujeres en tratamiento que en caso de embarazo no deben suspender la medicación sin consultar previamente a su médico.

### 9.3.4. Recomendaciones sobre el uso de VPA en el embarazo

Desde 2014 el uso de VPA en mujeres con capacidad reproductiva que presentan TAB debería evitarse, salvo que se haya comprobado que no hay mejor alternativa. Incluso en este caso, las pacientes tendrían que emplear un método anticonceptivo eficaz. Por todo ello, el uso de VPA como eutimizante en el embarazo debería ser estadísticamente extraordinario. Para este supuesto, la AEMPS (2014) establece que deberá realizarse una valoración minuciosa de los beneficios y los riesgos, considerándose otras alternativas terapéuticas. Si finalmente se decidiese continuar con el tratamiento, deberá emplearse la menor dosis eficaz de VPA, fraccionando la dosis diaria en varias tomas a lo largo del día y se utilizarán preferentemente formulaciones de liberación prolongada. Asimismo, indica que se iniciará precozmente la monitorización prenatal para vigilar el desarrollo del feto. Lógicamente, serán pertinentes recomendaciones clásicas como la determinación de la  $\alpha$ -fetoproteína o la realización de ecografía antes de la 20ª semana para detectar malformaciones cardíacas o del tubo neural (Markovitz y Calabrese, 1990; Wisner, 1996), con valoración de la translucencia nual (Walker y cols., 2009), la monitorización de niveles, o administración de folato en dosis de 4 a 5 mg/d a lo largo del primer trimestre (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008; Galbally y cols., 2010a). Si el embarazo fuera planificado, debería utilizarse folato desde al menos un mes antes de la concepción (Walker y cols., 2009).

Una vez producido el parto, según establece la AEMPS, deberá informarse al pediatra y profesional de enfermería encargados de los controles de salud de los niños prenatalmente expuestos a VPA acerca de esta exposición para que puedan vigilar posibles retrasos en la adquisición de los hitos del desarrollo y establecer precozmente las medidas más adecuadas a cada caso (AEMPS, 2014).

### 9.3.5. Conclusión: VPA en el embarazo

No hace muchos años que el VPA era considerado la alternativa más segura para el tratamiento del TAB durante el embarazo, posiblemente por la posibilidad de emplear ácido fólico como antídoto de la malformación para la que existía un mayor riesgo conocido. Sin embargo, la investigación clínica y epidemiológica ha demostrado, en los

últimos 15 años, que el VPA es lo suficientemente peligroso para el feto como para que se contraindique su empleo en mujeres con capacidad reproductiva. Por este motivo, a menos que aparezca alguna estrategia que permita su empleo con garantías de seguridad, el VPA pasará a ser un eutimizante de uso exclusivo en varones cuyo empleo en mujeres embarazadas será excepcional e incluso imprudente. Según se ha publicado recientemente, mientras que en España los riesgos teratogénicos del VPA aparecían ya en la ficha técnica en 2007, en Francia no se han recogido hasta 2014. Este desfase se calcula que ha supuesto la exposición con consecuencias deletéreas de 450 niños, aunque se apunta que el número total de afectados podría llegar al millar. La asociación es innegable y es por lo tanto esencial evitar el uso de este producto en mujeres con capacidad reproductora.

**TABLA 9.2: VPA EN EL EMBARAZO**

<b>Problemas para la madre</b>	<b>Problemas para el feto y neonato</b>	<b>Complicaciones a largo plazo</b>	<b>Recomendaciones de uso</b>
- Hiperandrogenismo - Hiperinsulinemia - Ganancia ponderal - Alopecia - Antifolato	- Malformaciones del tubo neural - Síndrome fetal - Síndrome neonatal	- Bajo CI - TEA - TDAH	- No debería utilizarse en el embarazo  - Si no hubiera alternativa, suplemento de folato, ecografías, determinación de niveles

## 9.4. CARBAMAZEPINA (CBZ)

### 9.4.1. Introducción sobre CBZ

En los años 60 se observó en Japón que la CBZ mejoraba el estado de ánimo de pacientes con epilepsia. Pocos años después se publicó un primer ensayo clínico, abierto, con pacientes con TAB (Takekazi y Hanaoka, 1971), pero hasta 1980 no se consideró demostrado que la CBZ podía ser útil para esta indicación, proponiéndose que se debía a una selectividad límbica y a su acción antikingling (Ballenger y Post, 1980). En sucesivos ensayos clínicos controlados doble ciego, la CBZ ha resultado ser superior al placebo en el tratamiento de la manía, con una efectividad comparable a la del litio (Small y cols., 1991). Es más controvertida su eficacia en el tratamiento de mantenimiento (Dardennes y cols., 1995; Post y cols., 1997) o en el de la depresión asociada al TAB. En 2006 fue aprobada por la FDA para el tratamiento de los episodios agudos maníacos y mixtos del TAB (Tillery y cols., 2013). La AEMPS, por su parte, autoriza su uso en la manía y tratamiento profiláctico de la enfermedad maniaco-depresiva.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Su mecanismo de acción no está suficientemente comprendido, pero se sabe que bloquea los canales del sodio, reduciendo la sincronización neuronal (Ambrósio y cols., 2002).

### 9.4.2. CBZ y embarazo: Farmacocinética

Tras la absorción oral, la CBZ alcanza niveles estables en 2-5 días (Hirschfeld y cols., 1996). Es metabolizada por el hígado a un metabolito activo, 10,11-epóxido, que pasa después a productos inactivos por procesos de glucuronización, conjugación e hidroxilación (Degliannidis y cols., 2014). La CBZ es un conocido inductor del isozima CYP450, por lo que puede acelerar la metabolización de múltiples fármacos, entre ellos, los anovulatorios orales, por lo que podría ser una opción poco acertada en mujeres con TAB y capacidad reproductiva que deseen tener un control sobre la maternidad (Barnes y cols., 2005). También induce su propio metabolismo.

En el embarazo la CBZ cruza la placenta de forma significativa (Takeda y cols., 1992), y alcanza en la sangre fetal concentraciones equivalentes al 50-80% de los niveles maternos (Gaviria, 2008). A medida que avanza la gestación aumenta su aclaramiento, reduciéndose las concentraciones, pero este efecto podría no ser clínicamente significativo, ya que se produce a expensas de la fracción ligada a proteínas plasmáticas (Yerby y cols., 1990).

Algunas interacciones enzimáticas de la CBZ pueden ser potencialmente significativas en el embarazo, como los cambios que se producen en las concentraciones de levotiroxina por inducción enzimática (Connell y cols., 1984), que suelen carecer de relevancia clínica en pacientes eutiroides, pero que pueden ser importantes en mujeres en tratamiento con suplemento hormonal tiroideo, por lo que en estos casos es recomendable monitorizar la TSH (Simko y Horacek, 2007). También puede verse acelerado el metabolismo del ácido fólico, lo que podría precipitar malformaciones (Gabally y cols., 2010a) y el de la vitamina K, con la posibilidad de que aparezcan hemorragias en la madre y en el feto, haciendo necesario el suplemento vitamínico (Cornlissen y cols., 1993).

### 9.4.3. CBZ y Teratogenia

Se estima que la tasa de malformaciones relacionadas con la exposición intraútero a CBZ se sitúa en torno al 2,2 a 3,3 % (Walker y cols., 2009; Pearlstein, 2013). Se ha descrito un síndrome fetal por CBZ que engloba pliegues epicánticos, hendidura orofacial, malformaciones cardíacas, nariz corta con orificios hipoplásicos y filtrum corto, fisuras palpebrales orientadas hacia arriba y espina bífida (Gentile, 2011). Sin embargo, la incidencia de estas malformaciones es menos importante que lo que se estimaba en el pasado. La tasa de malformaciones del tubo neural relacionadas con el tratamiento con CBZ se sitúa entre el 0,5 y el 1% (Nguyen y cols., 2009). No se ha descrito una particular incidencia de anomalías en el desarrollo de los niños expuestos a CBZ en su vida intrauterina.

#### 9.4.4. CBZ y Toxicidad neonatal

La exposición a CBZ en la etapa fetal puede seguirse de hepatitis colostásica transitoria (Gaviria, 2008). Asimismo, los niños expuestos antes de nacer a niveles altos del fármaco muestran al nacer afectación de la función motora y menor reactividad (Cohen y cols., 2011).

#### 9.4.5. Recomendaciones sobre el uso de CBZ en el embarazo

Aunque la teratogenia es menor que la temida en su momento, no es inexistente, por lo que si se produce un embarazo y se decide mantener el tratamiento, sería pertinente determinar los niveles plasmáticos del fármaco con asiduidad, suplementar con ácido fólico y vitamina K, monitorizar la función tiroidea y realizar controles ecográficos en el primer y segundo trimestre.

#### 9.4.6. Conclusión: CBZ en el embarazo

A nivel internacional, la CBZ es un fármaco utilizado esencialmente en fases agudas, maníacas y mixtas, del TAB, y no en el mantenimiento, aunque la AEMPS lo autorice en esta indicación. Por lo tanto, la experiencia es escasa y ha de nutrirse necesariamente de la adquirida con el empleo del fármaco como antiepiléptico en mujeres embarazadas. Actualmente la CBZ es un eutimizante de segunda fila, y esa misma condición deberá mantener, con mayor motivo, en el embarazo.

**TABLA 9.3: CBZ EN EL EMBARAZO**

Problemas para la madre	Problemas para el feto y neonato	Complicaciones a largo plazo	Recomendaciones de uso
- Inducción enzimática - Antifolato	- Malformaciones del tubo neural - Síndrome fetal - Interacción con vitamina K	- No se han demostrado	- Determinación de niveles - Suplemento de fólico y vitamina K - Ecografía y ecocardiograma fetal - Reinstaurar dosis previa tras parto

### 9.5. LAMOTRIGINA (LTG)

#### 9.5.1. Introducción sobre LTG

La LTG se sintetizó originalmente a partir de la observación de que el ácido fólico es un proconvulsivante y muchos de los fármacos antiepilépticos disponibles son antagonistas del ácido fólico, por lo que se desarrollaron diversas moléculas a partir de

un producto, la pirimetamina, de acción antifólico bien conocida. Uno de ellos fue la LTG, que aunque mostró acción anticomercial en modelos animales resulta paradójicamente ser un débil inhibidor de la dihidrofolato reductasa. Se ensayó como eutimizante por la tendencia a utilizar anticonvulsivantes en el TAB y sobre la base de su potente efecto anti-kindling, además de por la creencia de que el bloqueo que ejerce sobre los canales del sodio, con un efecto secundariamente antiglutamatérgico, podría ser útil (Wiesler y cols., 2008). Los sucesivos estudios clínicos demostraron que la LTG no es eficaz en el tratamiento de la manía aguda (Goldsmith y cols., 2003), pero es más efectiva que el placebo en la prevención de episodios depresivos, y con menos efectos secundarios que los provocados por el litio (Sajatovic y cols., 2005).

### 9.5.2. LTG y embarazo: Farmacocinética

La LTG se metaboliza por glucuronización, que da lugar a un metabolito inactivo. Tiene menos interacciones enzimáticas que otros antiepilépticos, pero su vida media se ve reducida en combinación con CBZ o fenitoína; a su vez, la LTG produce un incremento de la vida media del 10,11-epóxido, metabolito activo y problemático de la CBZ (Rambedfk y Wolf, 1993). El VPA incrementa muy acusadamente la vida media de la LTG y reduce su aclaramiento, por lo que cuando se combinan ambos productos debe producirse una lenta escalada de dosis con el fin de reducir el riesgo de que la LTG de lugar a rash y a sus complicaciones más graves. La LTG, por su parte, causa un descenso significativo (25%) de la concentración de VPA (Anderson y cols., 1996). La sertralina puede retrasar el metabolismo de LTG, pero esta interacción no parece tener significación clínica (Christensen y cols., 2012).

Las modificaciones hormonales del embarazo incrementan la glucuronización, con una acusada aceleración del aclaramiento de la LTG y un descenso de la concentración plasmática del fármaco (Polepally y cols., 2014). Se ha apuntado que el aclaramiento de LTG puede aumentar hasta un 330% a lo largo del embarazo, lo que haría necesario un incremento medio del 250% de la dosis de LTG (Fotoupolou y cols., 2013). Tras el parto se produce un rápido descenso del ritmo de aclaramiento y los niveles de LTG aumentan muy rápidamente en las primeras semanas del puerperio (Deligiannidis y cols., 2014).

### 9.5.3. LTG y Teratogenicidad

Se ha informado de una tasa de malformaciones ligada a LTG de hasta el 4,6%, con una especial incidencia de hendidura palatina y labio leporino (Tomson y Battino, 2009) y una asociación con dosis altas del fármaco (Morrow y cols., 2006). Dado que el aclaramiento de LTG no se acelera hasta el tercer trimestre, en la embriogénesis no es necesario alcanzar dosis altas, por lo que pueden usarse posologías bajas y no se debe superar la dosis de 200 mg/d hasta el tramo final del embarazo (Sabers y Tomson, 2009), momento en que, como se ha indicado antes, se acelera extraordinariamente el aclaramiento de LTG. Un estudio reciente, sin embargo, no ha encontrado asociación entre hendidura palatina y LTG (Bromley y cols., 2013). La impresión en la actualidad es que en lo que a malformaciones se refiere la LTG es un medicamento más seguro de lo inicialmente intuido (Campbell y cols., 2014). No se

ha identificado que la exposición fetal a LTG se acompañe de ninguna secuela en el desarrollo neuropsicológico.

#### 9.5.4. LTG y Toxicidad neonatal

Se han comunicado casos de hepatotoxicidad neonatal transitoria (Meador y cols., 2006; Galbally y cols., 2006a).

#### 9.5.5. Conclusión: LTG en el embarazo

La LTG parece ser el eutimizante más seguro en el embarazo, aunque su perfil no es el del perfecto regulador del humor, por ser selectivamente eficaz en la prevención de los episodios depresivos. Sin embargo, esta capacidad puede hacerlo útil en casos en los que pueda haber una descompensación depresiva al final del embarazo o en el puerperio (Tillery y cols., 2013). Igualmente, la LTG podría ser una alternativa en los casos en que se opte por suspender el litio con motivo del embarazo (Newport y cols., 2008). La variable velocidad de aclaramiento de la LTG obliga a un incremento significativo de dosis en fases avanzadas del embarazo, que ha de combinarse con la necesidad de no emplear dosis elevadas a destiempo para evitar la aparición de hendidura palatina. Por este motivo se propone realizar determinaciones mensuales de niveles del fármaco (Patsalos y cols., 2008). Tras el parto, al reducirse el aclaramiento de LTG, es necesario retomar las dosis utilizadas antes del embarazo para evitar la aparición de secundarismos. La determinación de niveles séricos puede ser una estrategia que guíe a la hora de establecer el ritmo de la vuelta a la dosis previa a la gestación.

**TABLA 9.4: LTG EN EL EMBARAZO**

Problemas para la madre	Problemas para el feto y neonato	Complicaciones a largo plazo	Recomendaciones de uso
- Interacciones enzimáticas - Rash	- Posibilidad (baja) de hendidura palatina - Hepatotoxicidad	- No se han demostrado	- Determinación de niveles para guiar escalada de dosis en tercer trimestre - Retorno a dosis previa tras el parto

## 9.6. OTROS EUTIMIZANTES NO ANTIPSICÓTICOS

En el tratamiento del TAB es relativamente habitual el recurso a fármacos antiepilépticos diferentes del VPA, la CBZ o la LTG. Los más habitualmente empleados son la oxcarbacepina, la gabapentina y el topiramato. Aunque un reciente estudio danés no encontró que ninguno de ellos estuviera asociado a malformaciones tras su empleo en el embarazo (Mølgaard-Nielsen y Hviid, 2011), tampoco está ninguno de ellos

autorizado para su uso en el TAB, por lo que su empleo en embarazadas afectas del trastorno parece imprudente, en especial si se usa topiramato, del que se ha comunicado una asociación de con hendidura palatina (Martínez-Frías, 2009). Por otra parte, su dosificación puede ser compleja, ya que siguen el mismo esquema de reducción de niveles por incremento de su aclaramiento al final del embarazo y rápido aumento de dichos niveles al retornar la eliminación a su ritmo habitual tras el parto (Reimers, 2014). En resumen, no son fármacos recomendables en mujeres con TAB embarazadas.

### 9.7. CONCLUSIONES

El embarazo y el puerperio son momentos críticos en la evolución del TAB, y la supresión de los eutimizantes previa a un embarazo planificado o tras haberse producido este de forma no planificada se acompaña de un elevado riesgo de descompensación, con la particularidad de que puede ser un punto de inflexión hacia un curso más desfavorable de la enfermedad (Viguera y cols., 2000; Viguera y cols., 2007). Por este motivo, la respuesta ante un embarazo o ante el deseo de programarlo en una mujer con TAB no puede ser directamente la supresión del fármaco, como tampoco puede ser desaconsejar intentar la gestación o interrumpirla, si ya se ha producido. Es necesario conocer las características generales del TAB y las particulares que se han dado en la paciente, y las cualidades y defectos de los eutimizantes que venga tomando o que pudiera tomar, así como las recomendaciones actualizadas de las guías basadas en los datos disponibles, aspecto este último que a veces los clínicos no conocen del todo o con el que su práctica no siempre sintoniza (James y cols., 2009). También es necesario anticiparse y tratar la posibilidad de un embarazo con toda mujer con TAB que tenga capacidad de procrear, algo planteado hace casi 20 años (Coverdale y cols., 1997) y que las distintas guías publicadas para el manejo de este trastorno han ido incorporando.

Una buena parte de los eutimizantes disponibles son antiepilépticos. La actitud de neurólogos y psiquiatras respecto del empleo de estos medicamentos es diferente, ya que donde los primeros contemplan su uso en el embarazo y la lactancia los segundos son más conservadores y tienen más presente las complicaciones tanto malformativas como en la evolución a largo plazo (Viguera y cols., 2010). Otra parte significativa son los APs, sobre cuyos riesgos y cualidades en el embarazo existe abundante información que se sintetiza en el capítulo 8 de este libro. Queda, por último, el litio, medicamento sobre cuyo uso en el embarazo han existido serias cautelas que la bibliografía más reciente cuestiona, tal y como se ha expuesto en el presente capítulo, del que probablemente el resumen más sucinto y clarificador sea el que hacen Bergink y Kushner (2014), cuando afirman que los datos procedentes de la investigación “sugieren que el litio debería ser el tratamiento de elección en el tratamiento preventivo de la mayor parte de los pacientes con TAB, incluidas las mujeres en edad reproductiva”.

## 9.8. Bibliografía

- AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. *Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación*. 14 de octubre de 2014.
- Ambrósio AF, Soares-Da-Silva P, Carvalho CM y cols. Mechanisms of action of carbamazepine and its derivatives, oxcarbazepine, BIA 2-093, and BIA 2-024. *Neurochem Res*. 2002; 27: 121-30.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG Practice Bulletin: Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation*. *Obstet Gynecol*. 2008; 111: 1001-20.
- Anderson GD, Yau MK, Gidal BE y cols. Bidirectional interaction of valproate and lamotrigine in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 1996; 60: 145-56.
- Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: A new treatment. *Am J Psychiatry*. 1980; 137: 782-90.
- Barbui C, Bertolazzi A, Hanife B y cols. Treatment choices in women with bipolar disorder seeking pregnancy: a clinical case illustration. *Case Rep Psychiatry*. 2013; 2013: 630732.
- Barnes C, Mitchell P. Considerations in the management of bipolar disorder in women. *Aust N Z J Psychiatry*. 2005; 39: 662-73.
- Belmaker RH. Bipolar disorder. *N Engl J Med*. 2004; 351: 476-86.
- Bergink V, Kushner SA. Lithium during pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2014; 171: 712-5.
- Bodén R, Lundgren M, Brandt L y cols. Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study. *BMJ*. 2012; 345: e7085.
- Bowden CL. Predictors of response to divalproex and lithium. *J Clin Psychiatry*. 1995; 56(suppl 3):25-30.
- Bowden CL. Dosing strategies and time course of response to antimanic drugs. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57(suppl 13): 4-9.
- Bowden CL. Spectrum of effectiveness of valproate in neuropsychiatry. *Expert Rev Neurother*. 2007; 7:9-16.
- Bromley RL, Mawer GE, Briggs M y cols. The prevalence of neurodevelopmental disorders in children prenatally exposed to antiepileptic drugs. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 637-43.
- Calabrese JR, Shelton MD, Rapport DJ y cols. A 20-Month, Double-Blind, Maintenance Trial of Lithium Versus Divalproex in Rapid-Cycling Bipolar Disorder. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 2152-2161.
- Campbell E, Kennedy F, Russell A y cols. Malformation risks of antiepileptic drug monotherapies in pregnancy: updated results from the UK and Ireland Epilepsy and Pregnancy Registers. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 1029-34.
- Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. *BMJ*. 2016; 532:h5918.
- Christensen J, Sandgaard AP, Sidenius P y cols. Lack of interaction between sertraline and lamotrigine in psychiatric patients: a retrospective study. *Pharmacopsychiatry*. 2012; 45: 119-21.
- Christensen J, Gronborg TK, Sorensen MJ y cols. Prenatal valproate exposure and risk of autism spectrum disorders and childhood autism. *JAMA*. 2013; 309: 1696-703.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N y cols. Fetal antiepileptic drug exposure: motor, adaptive, and emotional/behavioral functioning at age 3 years. *Epilepsy Behav*. 2011; 22: 240-6.
- Cohen MJ, Meador KJ, Browning N y cols. Fetal antiepileptic drug exposure: Adaptive and emotional/behavioral functioning at age 6years. *Epilepsy Behav*. 2013; 29: 308-15.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW y cols. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994; 271: 146-50.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- Comité Lyonnais de Recherches Thérapeutiques en Psychiatrie. *The birth of psychopharmacotherapy: explorations in a new World – 1952-1968*. En: Healy D (ed): *The psychopharmacologists Vol 3*, London: Arnold, 2000; p 1-54.
- Connell JMC, Rapeport WG, Gordon S y cols. *Changes in circulating thyroid hormones during short term hepatic enzyme induction with carbamazepine*. *Eur J Clin Pharmacol*. 1984; 26:453-6.
- Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollee L y cols. *Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency*. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168: 884-48.
- Coverdale J, Falloon I, Turbott S. *Sexually transmitted disease and family planning counselling of psychiatric patients in New Zealand*. *Aust N Z J Psychiatry*. 1997; 31: 285-90.
- Dardennes R, Even DC, Bange F y cols. *Comparison of carbamazepine and lithium in the prophylaxis of bipolar disorder*. *Br J Psychiatry*. 1995; 166: 378-381.
- Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. *Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring*. *J Clin Psychopharmacol*. 2014; 34: 244-55.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E y cols. *Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study*. *Am J Psychiatry*. 2014; 171: 785-94.
- Fisher C, Broderick W. *Sodium valproate or valproate semisodium: is there a difference in the treatment of bipolar disorder?* *Psychiatr Bull*. 27: 446-448.
- Food and Drug Administration. *Suicidal Behavior and Ideation and Antiepileptic Drugs*; 5/5/2009.
- Fotopoulou C, Kretz R, Bauer S y cols. *Prospectively assessed changes in lamotrigine-concentration in women with epilepsy during pregnancy, lactation and the neonatal period*. *Epilepsy Res*. 2009; 85: 60-4.
- Fountoulakis KN, Gonda X, Vieta E y cols. *Class effect of pharmacotherapy in bipolar disorder: fact or misbelief?* *Ann Gen Psychiatry*. 2011; 10 (1): 8.
- Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P y cols. *A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania*. *Am J Psychiatry*. 1992; 149: 108-111.
- Galbally M, Snellen M, Walker S y cols. *Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care*. *Aust NZ J Psychiatry*. 2010a; 44: 99-108.
- Galbally M, Roberts M, Buist A and Perinatal Psychotropic Review Group. *Mood stabilizers in pregnancy: a systematic review*. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010b; 44: 967-77.
- Gaviria SL. *Tratamiento del trastorno afectivo bipolar en el embarazo*. *Rev Chil Neuro-Psiquiat*. 2008; 46: 43-54.
- Geddes JR, Miklowitz DJ. *Treatment of bipolar disorder*. *Lancet*. 2013; 381: 1672-82.
- Gentile S. *Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers*. *Bipolar Disord*. 2006; 8: 207-20.
- Gentile S. *Drug treatment for mood disorders in pregnancy*. *Curr Opin Psychiatry*. 2011; 24: 34-40.
- Gentile S. *Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety*. *Expert Opin Drug Saf*. 2012; 11: 425-37.
- Goldsmith DR, Wagstaff AJ, Ibbotson T y cols. *Lamotrigine: a review of its use in bipolar disorder*. *Drugs*. 2003; 63: 2029-50.
- Grandjean EM, Aubry JM. *Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: Part I: Clinical efficacy in bipolar disorder*. *CNS Drugs*. 2009a; 23: 331-49.

- Grandjean EM, Aubry JM. Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety. *CNS Drugs*. 2009b; 23: 397-418.
- Henshaw SK. Unintended pregnancies in the United States. *Fam Plann Perspect*. 1998; 30: 24-29.
- Hirschfeld RMA, Clayton PJ, Cohen I y cols. Practice Guideline for the treatment of patients with bipolar disorder. *Am J Psychiatry*. 1994; 151 (suppl 12): 1-36.
- Jacobson SJ, Jones K, Johnson K y cols. Prospective multicentre study of pregnancy outcome after lithium exposure during first trimester. *Lancet*. 1992; 339: 530-3.
- James L, Paton C, Lelliott P y cols. Mood stabilizers and teratogenicity – prescribing practice and awareness amongst practising psychiatrists. *J Ment Health*. 2009; 18: 137-43.
- Jentink J, Loane MA, Dolk H y cols.; EUROCAT Antiepileptic Study Working Group. Valproic acid monotherapy in pregnancy and major congenital malformations. *N Engl J Med*. 2010; 362: 2185-93.
- Jones I, Chandra PS, Dazzan P y cols. Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period. *Lancet*. 2014; 384: 1789-99.
- Jones KL, Lacro RV, Johnson KA y cols. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med*. 1989; 320:1661-6.
- Kozma C. Neonatal toxicity and transient neurodevelopmental deficits following prenatal exposure to lithium: Another clinical report and a review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2005; 132A(4): 441-4.
- Lambert P, Venaud G. Etude comparative du valpromide versus lithium dans la prophylaxie des troubles thymiques. *Nervure*. 1992; 5, 57-65.
- Lambert PA, Carraz G, Borselli S y cols. Action neuropsychotrope d'un nouvel antiépileptique: le Dépamide. *Ann Méd Psychol (Paris)*. 1966; 1: 707-710
- Markovitz P J, Calabrese J R. Use of anticonvulsants for manic depression during pregnancy. *Psychosomatics*. 1990; 31: 118.
- Martínez-Frías ML. Topiramate in pregnancy: preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology*. 2009; 72: 2054-5.
- McElroy SL, Keck PE Jr, Pope HG Jr y cols. Valproate in the treatment of bipolar disorder: literature review and clinical guidelines. *J Clin Psychopharmacol*. 1992; 12(suppl 1): 42-52
- McKnight RF, Adida M, Budge K y cols. Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2012; 379: 721-8.
- Meador KJ, Baker GA, Finnell RH y cols. In utero antiepileptic drug exposure: fetal death and malformations. *Neurology*. 2006; 67: 407-12.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N y cols. Cognitive function at 3 years of age after fetal exposure to antiepileptic drugs. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1597-605.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N y cols. Fetal antiepileptic drug exposure and cognitive outcomes at age 6 years (NEAD study): a prospective observational study. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 244–52.
- Mølgaard-Nielsen D, Hviid A. Newer-generation antiepileptic drugs and the risk of major birth defects. *JAMA*. 2011; 305: 1996-2002.
- Morrow J, Russell A, Guthrie E y cols. Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006; 77: 193-8.
- Nau H, Rating D, Koch S y cols. Valproic acid and its metabolites: placental transfer, neonatal pharmacokinetics, transfer via mother's milk and clinical status in neonates of epileptic mothers. *J Pharmacol Exp Ther*. 1981; 219: 768-77.
- Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ y cols. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry*. 2005; 162: 2162-70.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC y cols. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 432-6.
- Nguyen HT, Sharma V, McIntyre RS. Teratogenesis associated with antibipolar agents. *Adv Ther.* 2009; 26: 281-94.
- Nora JJ, Nora AH, Toews WH. Letter: Lithium, Ebstein's anomaly, and other congenital heart defects. *Lancet.* 1974; 2(7880): 594-5.
- Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BFD y cols. Antiepileptic drugs - best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2008; 49: 1239-76.
- Pearlstein T. Use of psychotropic medication during pregnancy and the postpartum period. *Womens Health (Lond Engl).* 2013; 9: 605-15.
- Perry PJ, Bever-Stille KA, Arndt S y cols. Correlation of valproate plasma concentrations and dose in bipolar affective disorder. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20: 277-9.
- Pisani F, Fazio A, Oteri G y cols. Dipropylacetic acid plasma levels: diurnal fluctuations during chronic administration with dipropylacetamide. *Ther Drug Monit* 1981; 3: 297-301 Bialer M. Clinical pharmacology of Valproamide. *Clin Pharmacokinet.* 1991; 20: 114-122.
- Polepally AR, Pennell PB, Brundage RC y cols. Model-based lamotrigine clearance changes during pregnancy: clinical implication. *Ann Clin Transl Neurol.* 2014; 1: 99-106.
- Post RM, Denikoff KD, Frye MA y cols. Re-evaluating the carbamazepine prophylaxis in bipolar disorder. *Br J Psychiatry.* 1997; 170: 202-204.
- Radford DJ, Graff RF, Neilson GH. Diagnosis and natural history of Ebstein's anomaly. *Br Heart J.* 1985; 54: 517-22.
- Rambeck B, Wolf P. Lamotrigine clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet.* 1993; 25: 433-43.
- Reimers A. New antiepileptics and women. *Seizure.* 2014; 23: 585-91.
- Rosenberg G. The mechanisms of action of valproate in neuropsychiatric disorders: can we see the forest for the trees? *Cell Mol Life Sci.* 2007; 64: 2090-103.
- Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22: 157-61.
- Sajatovic M, Gyulai L, Calabrese JR y cols. Maintenance treatment outcomes in older patients with bipolar I disorder. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2005; 13: 305-11.
- Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR y cols. Lithium and pregnancy. I. Report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J.* 1973a; 2(5859): 135-6.
- Schou M, Amdisen A, Steenstrup OR. Lithium and pregnancy. II. Hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. *Br Med J.* 1973b; 2(5859): 137-8.
- Schou M. What happened later to the lithium babies? A follow-up study of children born without malformations. *Acta Psychiatr Scand.* 1976; 54: 193-7.
- Schou M. Lithium treatment during pregnancy, delivery, and lactation: an update. *J Clin Psychiatry.* 1990; 51: 410-3.
- Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand.* 2007; 116: 317-21.
- Small JG, Klapper MH, Milstein V y cols. Carbamazepine compared with lithium in the treatment of mania. *Arch Gen Psychiatry.* 1991; 48: 915-21.
- Swann AC, Bowden CL, Morris D y cols. Depression during Mania. Treatment Response to Lithium or Divalproex. *Arch Gen Psychiatry.* 1997; 54: 37-42.
- Takeda A, Okada H, Tanaka H y cols. Protein binding of four antiepileptic drugs in maternal and umbilical cord serum. *Epilepsy Res.* 1992; 13: 147-51.
- Takekazi H, Hanaoka M. The use of carbamazepine (tegretol) in the control of manic-depressive states. *Clin Psychiatr.* 1971; 13: 173-83.

- Tillery EE, Tonet RL, Trahan CA. *Oh baby! A review of mood stabilizers for bipolar disorder in the child-bearing woman.* *Ment Health Clin [Internet].* 2013; 3: 61-70.
- Tomson T, Battino D. *Teratogenic effects of antiepileptic medications.* *Neurol Clin.* 2009; 27: 993-1002.
- van der Lugt NM, van de Maat JS, van Kamp IL y cols. *Fetal, neonatal and developmental outcomes of lithium-exposed pregnancies.* *Early Hum Dev.* 2012; 88: 375-8.
- Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS y cols. *Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance.* *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 179-84.
- Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S y cols. *Reproductive decisions by women with bipolar disorder after prepregnancy psychiatric consultation.* *Am J Psychiatry.* 2002; 159: 2102-4.
- Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J y cols. *Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications.* *Am J Psychiatry.* 2007a; 164: 342-5.
- Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ y cols. *Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation.* *Am J Psychiatry.* 2007b; 164: 1817-24.
- Viguera AC, Cohen LS, Whitfield y cols. *Perinatal use of anticonvulsants: differences in attitudes and recommendations among neurologists and psychiatrists.* *Arch Womens Ment Health.* 2010; 13: 175-8.
- Walker SP, Permezel M, Berkovic SF. *The management of epilepsy in pregnancy.* *BJOG.* 2009; 116: 758-67.
- Weinstein MR. *Lithium treatment of women during pregnancy and in the post-delivery period.* EN. Johnson FN (ed), *Handbook of lithium therapy.* Lancaster, England: MTP, 1980, 421-9.
- Weisler RH, Calabrese JR, Bowden CL y cols. *Discovery and development of lamotrigine for bipolar disorder: a story of serendipity, clinical observations, risk taking, and persistence.* *J Affect Disord.* 2008; 108: 1-9.
- Wisner K L, Perel J M. *Psychopharmacological treatment during pregnancy and lactation.* En: Jensvold MF, Halbreich U, Hamilton JA, (Eds). *Psychopharmacology and women: sex, gender and hormones.* Washington DC: American Psychiatric Press; 1996, 140- 171.
- Work Group on Bipolar Disorder. *Practice Guideline for the Treatment of Patients With Bipolar Disorder, 2nd ed.* American Psychiatric Association; 2010:1-82.
- Yacobi S, Ornoy A. *Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review.* *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2008; 45: 95-106.
- Yerby MS, Friel PN, McCormick K y cols. *Pharmacokinetics of anticonvulsants in pregnancy: alterations in plasma protein binding.* *Epilepsy Res.* 1990; 5: 223-8.
- Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z y cols. *Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period.* *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 608-20.

### CAPÍTULO 10

#### Psicofármacos para los trastornos adictivos en el embarazo

### 10.1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se describen las evidencias disponibles acerca de la exposición fetal a los fármacos habitualmente utilizados en los Trastornos Relacionados con Sustancias. Serán descritos los fármacos indicados para las adicciones. Además de los descritos, otros psicofármacos son utilizados en el abordaje de esta problemática, bien por la comorbilidad (patología dual) bien por la terapéutica dirigida a síntomas concretos. Sin embargo, el empleo de ciertos psicofármacos para el tratamiento sintomático de las patologías adictivas suele conllevar en muchas ocasiones un uso fuera de indicación, no autorizado en la ficha técnica, lo que conllevaría la necesidad - y más especialmente durante el embarazo - de cumplir con la normativa obligatoria al respecto (Medrano y cols., 2009).

A la frecuente dificultad para obtener datos sobre los efectos de la exposición fetal a psicofármacos, se añaden las propias de la población de estudio: el consumo de sustancias durante el embarazo asocia un estigma que obstaculiza la adquisición de información y el desarrollo de estudios clínicos. Especialmente notable resulta en los fármacos descritos la ausencia de bibliografía en las últimas décadas de los efectos de clometiazol, disulfiram y cianamida en el embarazo.

Se recomienda una lectura conjunta con el capítulo 20, donde se abordarán aspectos prácticos del tratamiento de estos trastornos incluyendo las evidencias disponibles sobre los efectos causados por las sustancias de abuso y alternativas terapéuticas.

### 10.2. FÁRMACOS UTILIZADOS EN LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON ALCOHOL

#### 10.2.1. Fármacos utilizados en desintoxicaciones: BDZs, Clometiazol y Tiamina

La interrupción del consumo de alcohol en cualquier momento del embarazo es beneficiosa. Aunque no hay datos de que la frecuencia de deprivaciones complejas sea mayor en mujeres embarazadas, se recomienda prevenirlas. Podría presentarse más rápido por el aclaramiento acelerado del alcohol durante el embarazo. Los fármacos habitualmente usados son BDZs y clometiazol (Distraneurine<sup>®</sup>). Sobre las BDZs, se remite al capítulo 6. Sobre clometiazol, la información disponible se refiere apenas a los efectos por su uso, cada vez menos frecuente, como anticonvulsivo en eclampsia y preeclampsia, provocando efectos sedantes, hipotonía muscular y apnea en el neonato (Johnson, 1976). La FDA no lo clasifica y la ADEC lo sitúa en el grupo A, considerándose una alternativa terapéutica.

Se recomienda, aunque no tenga efecto preventivo del síndrome de abstinencia, el uso de vitamina B1, tiamina, para evitar encefalopatías relacionadas con su déficit. La dosis recomendada durante el embarazo es de 1,4 mg/día. En esta dosis ha sido clasificado en la Categoría A por la FDA. A mayores dosis, al no conocer en profundidad sus efectos, en la Categoría C.

### 10.2.2. Fármacos aversivos. Disulfiram (Antabus®) y Carbimida (Colme®)

Estos fármacos interrumpen la metabolización de acetaldehído, metabolito de alcohol, inhibiendo el enzima responsable. El objetivo es facilitar el mantenimiento de la abstinencia en personas motivadas y capaces de alcanzar la abstinencia al menos 24 horas, desincentivando el consumo por la reacción desagradable que provocaría la ingesta de alcohol: enrojecimiento, palpitaciones, cefalea, náuseas y vómitos. En algunos casos pueden provocar reacciones graves de hipotensión, desvanecimiento e incluso muerte.

Disulfiram fue el primer fármaco autorizado por la FDA para tratar la dependencia de alcohol, en 1949. La bibliografía disponible data de hace décadas y no se han realizado nuevas publicaciones en los últimos años. Se han descrito malformaciones no específicas durante el uso de disulfiram en el primer trimestre: reducción severa de las extremidades (Nora y cols., 1977), defecto en extremidad y paladar hendido (Reitnauer y cols., 1997). Otros autores, en cambio, han informado de normalidad tras exposiciones al mismo fármaco durante el primer trimestre, poniendo en duda la teratogenicidad (Helmbrech y Hoskins, 1993).

Veghelyi y cols. en 1978 asociaron la presencia del Síndrome Alcohólico Fetal a un nivel de acetaldehído elevado. Garden y Clarkson en 1981 informaron el nacimiento de un feto con Síndrome Alcohólico Fetal (SAF) de una mujer en tratamiento con disulfiram, que negaba el uso de alcohol. Ante la información disponible, se desaconseja el uso de esta aproximación farmacológica durante el embarazo. La FDA clasifica a disulfiram en la categoría C y no clasifica a carbimida. ADEC clasifica a disulfiram en la categoría B2 y a carbimida en la A.

### 10.2.3. Fármacos para disminuir el consumo y para mantener la abstinencia. Acamprosato, Naltrexona y Nalmefeno (Selincro®)

Acamprosato actúa produciendo básicamente una reducción de la transmisión glutamatérgica, concretamente a nivel de los canales de calcio del receptor NMDA. Se utiliza por su efecto anticraving, aunque hay controversias sobre su eficacia porque los ensayos mostraron eficacia en Europa pero no en EEUU. Estudios en ratas han mostrado teratogenicidad con dosis similares a las usadas en humanos, y en conejos con el triple de dosis. Incluían hidronefrosis, malformaciones del iris, displasia de retina y arteria subclavia retroesofágica. No hay información disponible en mujeres embarazadas y se desaconseja su uso. La FDA lo sitúa en la categoría C y la ADEC en la B2.

Naltrexona, un antagonista opioide, es utilizado para disminuir el craving. También es utilizado en los Trastornos Relacionados con Opioides, para bloquear el efecto refor-

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

zante del consumo. Podría causar clínica de abstinencia en usuarias de opioides. Y ejerce efecto también sobre los opioides endógenos. A este bloqueo, McLaughlin PJ y cols., en 1997 atribuyen que ratas que recibieron 50 mg/kg de naltrexona durante el embarazo diesen a luz a neonatos con un peso 36% mayor que los controles; no hubo influencia en la duración del embarazo, tamaño de la camada, o malformaciones. Se explica por la intervención de opioides endógenos en la señalización celular. El fabricante menciona estudios en los que dosis 11 veces mayores que las usadas en humanos aumentan las cifras de muerte fetal. Está incluido en la categoría C por la FDA y en la B3 por la ADEC.

Nalmefeno es un modulador del sistema opioide con una acción antagonista a nivel de los receptores Mu y Delta, y una acción agonista parcial a nivel de los receptores Kappa. Ensayos clínicos recientes han mostrado eficacia a dosis de 20 mg para reducir el consumo de alcohol, con una posología a demanda, cuando los pacientes sentían riesgo de consumir alcohol. Estudios animales no sugieren efectos perjudiciales para el embarazo, desarrollo embrionario o fetal, parto o desarrollo postnatal. Según ficha técnica existen menos de 300 casos conocidos de uso de Nalmefeno durante el embarazo. La FDA lo sitúa en la Categoría B y se recomienda utilizar solo en casos de beneficios muy claros. ADEC no lo clasifica.

### 10.3. FÁRMACOS UTILIZADOS EN TABAQUISMO

#### 10.3.1. Terapia Sustitutiva con Nicotina

Nicotina es el principio activo que provoca la adicción cuando se fuma. Fumar es embriotóxico, pero resulta complicado diferenciar lo que corresponde a nicotina de otros productos que contiene el tabaco. La nicotina puede ser administrada por otras vías para prevenir la aparición de craving e ir disminuyendo la dosis de forma gradual hasta la retirada completa: parches, chicles, spray nasal, comprimidos, inhaladores. Los chicles de nicotina están incluidos en la clase C y los restantes en la D de la FDA. ADEC los clasifica en la categoría D. La nicotina atraviesa la placenta y alcanza mayores concentraciones en el feto que en la madre. Estudios en ratas muestran anomalías en el desarrollo cerebral y cambios comportamentales que pueden perdurar hasta adolescencia (Slotkin, 2008). Puede provocar efectos cardiovasculares en el feto al producir vasoconstricción y tensión arterial elevada. En un potente ensayo de 1050 mujeres comparando fumadoras embarazadas con parches frente a placebo, los neonatos expuestos a TSN durante el embarazo obtienen al menos el mismo nivel de desarrollo o mejor en un seguimiento a dos años frente a los no expuestos (Cooper y cols., 2014). Los lactantes pueden experimentar síntomas de abstinencia si han sido expuestos a niveles elevados de nicotina durante el embarazo, bien por fumar o bien por TSN. Por este motivo, las TSN deben iniciarse con intención de dejar de fumar y no como terapia sustitutiva a largo plazo. Aunque nicotina puede provocar un impacto negativo, la ventaja es que la TSN mantiene niveles más bajos de nicotina que el fumar y evita multitud de químicos que acompañan al tabaco. De los cinco estudios revisados por Likis y

cols. en 2014, tres de ellos son con parches, uno con chicles y otro permitiendo elegir. Algunos autores sugieren la conveniencia de utilizar chicles, que permiten que el nivel de nicotina disminuya entre tomas, frente a los parches, que mantienen un nivel de nicotina más estable.

### 10.3.2. Bupropion

Bupropion, en comprimidos de liberación prolongada, ha demostrado eficacia para ayudar a dejar de fumar en estudios frente a placebo y frente a parches de nicotina. Se cree que ejerce este efecto a través de su acción noradrenérgica y por acción antagonista directa en el receptor acetil-colinérgico nicotínico.

Bupropion atraviesa la placenta. A dosis altas en animales no ha mostrado teratogenicidad específica. A raíz de que el fabricante informara de un posible incremento de defectos cardiovasculares, Cole y cols. lo estudiaron en 1997 concluyendo que no aumenta la tasa global de malformaciones durante su uso en el primer trimestre. Chan y cols. en 2005 tampoco observaron malformaciones durante su uso en el primer trimestre aunque sí un incremento de abortos espontáneos. Este hecho y la preocupación por las informaciones no confirmadas, motiva que algunos autores aconsejen esperar al segundo trimestre. Está considerado dentro de la Clase C por la FDA y de la B2 por la ADEC.

Figuroa, en 2010, alerta de la asociación entre el uso de bupropion durante el embarazo y el diagnóstico posterior de TDAH en la descendencia, aunque no controló la presencia de TDAH en los progenitores.

### 10.3.3. Vareniclina

La información acerca del uso de Vareniclina durante el embarazo se limita prácticamente a los estudios preclínicos en animales aunque empieza a haber casos publicados y pronto se presentarán resultados de un estudio prospectivo observacional que se inició en Suecia y Dinamarca en 2011 (U.S. National Institutes of Health, 2016). Vareniclina atraviesa la placenta en ratas y conejos. A dosis elevadas no hay evidencia de anomalías congénitas, aunque sí bajo peso. Se recomiendan estudios acerca de su posible neurotoxicidad. Está considerado dentro de la Clase C por la FDA. Por el momento se desaconseja su uso en mujeres embarazadas aunque cuando exista mayor información, salvo que presente efectos aún no conocidos, será una clara opción a considerar por su eficacia.

## 10.4. FÁRMACOS UTILIZADOS EN TRASTRONOS RELACIONADOS CON OPIOIDES

### 10.4.1. Tratamiento con Agonistas. Buprenorfina y Metadona

El tratamiento con agonistas opioides tiene el objetivo de ayudar a evitar el uso de opioides ilícitos, previniendo los síntomas de abstinencia y disminuyendo el deseo de consumo. Permite además beneficiarse más intensamente de los otros compo-

nentes del tratamiento, que abordan las complejas necesidades de las personas que presentan adicción a heroína y otros opioides. Aunque metadona ha sido el agonista recomendado clásicamente para los programas de mantenimiento en embarazadas, a medida que más mujeres se han quedado embarazadas utilizando buprenorfina, y han preferido continuar con esta medicación, se tiene más información de que puede ser utilizada durante el embarazo con poco riesgo para el feto y con resultados neonatales sin diferencias significativas respecto a metadona.

A pesar del uso desde hace décadas, existe información limitada sobre los riesgos de anomalías estructurales relacionadas con la exposición a metadona en humanos. Los estudios con buprenorfina son recientes y en general en comparación con metadona. Los opioides como clase no tienen teratogenicidad probada. La mayoría de los eventos adversos están relacionados con los síndromes de abstinencia y las conductas asociadas al uso de sustancias. Metadona y Buprenorfina están ambas clasificadas en la Categoría C por la FDA y por la ADEC. Metadona atraviesa la placenta y las concentraciones que alcanza en el feto dependen de la edad gestacional, la dosis materna y la concentración plasmática. Los estudios en animales muestran anomalías congénitas más frecuentes en algunas especies y en otras no: metadona no produjo efectos teratógenos en ratas y conejos (Markham, 1971) pero a altas dosis causó malformaciones en cerdos de Guinea, hámsteres y ratones (Gebber y Schramm, 1975; Jurand, 1973). Estos resultados deben ser interpretados con cautela por las elevadas dosis utilizadas y por el tipo de malformaciones que causaba en roedores: exencefalia, muy extraña en humanos. En estudios preclínicos, buprenorfina no incrementó las malformaciones congénitas en ratas o ratones. La revisión de la literatura disponible, incluyendo datos de 758 casos de neonatos expuestos prenatalmente a buprenorfina, no sugiere defectos asociados (Kahila H, 2011).

Aunque los recién nacidos de madres en tratamiento con metadona tienen mayor peso y menores complicaciones que los recién nacidos de madres que toman heroína, el tratamiento de mantenimiento con metadona se ha asociado a un riesgo mayor de eventos adversos, como el nacimiento antes de la semana 32, peso bajo para la edad gestacional y necesidad de cuidados perinatales (Cleary, 2011).

Se ha descrito un desarrollo visual alterado en neonatos de madres que usan metadona durante el embarazo, tras controlar otros factores (McGlone y cols., 2013). Baldacchino y cols. revisaron en 2014 las evidencias disponibles ante la preocupación despertada por literatura que asociaba el uso de opioides intrauterinos con trastornos del neurodesarrollo: no encontraron alteraciones en resultados cognitivos, psicomotrices o de conducta frente a controles; sí vieron una tendencia a resultados más pobres y recomendaron estudiar pasados los 5 años, ya que no había información disponible a esas edades. Existen menos evidencias disponibles con buprenorfina, con resultados no concluyentes.

El uso de opiáceos durante el embarazo puede provocar un síndrome de abstinencia en el recién nacido. Hay evidencias de que el síndrome de abstinencia del recién nacido relacionado con el uso de metadona durante el embarazo es más severo y prolongado que el relacionado con la exposición a heroína (Farid y cols., 2008).

Aunque sería esperable una correlación entre las dosis de metadona al final del embarazo y la severidad y/o duración del Síndrome de Abstinencia del Neonato, no se vieron diferencias entre las dosis de 40, 60 y 80 (Berghella y cols., 2003). Estudios con buprenorfina, sola o en combinación con naloxona, muestran menor frecuencia de síndrome de abstinencia, menor intensidad y menor necesidad de cuidados (Wiegand, 2015).

Buprenorfina puede ser administrada sola, o en una presentación con Naloxona (Suboxone<sup>®</sup>), para evitar el desvío al mercado ilícito y el uso endovenoso. También está catalogada en la Categoría C. Naloxona no se detecta en sangre tras uso oral y en niveles muy bajos en uso sublingual. Atraviesa la placenta, alcanzando niveles menores a la madre. En estudios animales no se ha asociado con anomalías congénitas. No hay datos en humanos. Preferiblemente, se recomienda el uso de buprenorfina aislada.

#### 10.4.2. Tratamiento con Antagonista: Naltrexona

Naltrexona a dosis terapéuticas bloquea los efectos euforizantes que refuerzan el uso de opioides, no presenta potencial de abuso y no desarrolla tolerancia. Su uso está poco extendido por los frecuentes problemas de adherencia. Existen preparaciones intramusculares de uso mensual (Vivitrol<sup>®</sup>, no comercializado en España), que podrían ser útiles en población especialmente motivada, como las mujeres embarazadas. No evitan el riesgo de que el inicio de tratamiento provoque sintomatología de abstinencia al feto, ni la mayor vulnerabilidad para las recaídas que los agonistas y las conductas asociadas. Además complica el tratamiento analgésico por el bloqueo de medicación opioide. Se utiliza también para el tratamiento de los trastornos relacionados con alcohol y en ese apartado está descrita la evidencia disponible sobre los efectos que causa su uso durante el embarazo.

### 10.5. RESUMEN

Para finalizar el capítulo resumimos, en la Tabla 10.1, algunos de los efectos descritos con el uso de los fármacos analizados, tanto durante el embarazo, como en el puerperio y el desarrollo posterior del RN. Téngase en cuenta que el hecho de que no se hayan descrito no quiere decir - necesariamente - que los mismos no puedan existir.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

**TABLA 10.1: ALGUNOS EFECTOS DESCRITOS CON FÁRMACOS USADOS EN LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS DURANTE EL EMBARAZO**

Indicación terapéutica	Fármaco	Teratogenicidad	Sds. perinatales	Secuelas postnatales
Trastornos Relacionados con Alcohol	BZDs	Ver capítulo 6	Ver capítulo 6	Ver capítulo 6
	Clometiazol	No descritos	Efectos sedantes, hipotonía muscular y apnea	No descritos
	Disulfiram	Descritas malformaciones no específicas tras uso en primer trimestre: defectos en extremidades y paladar hendido	Se ha atribuido SAF al exceso de acetaldehído y un caso sin toma de alcohol	Propias del SAF: retraso en desarrollo, anomalías cardíacas y craneofaciales
	Carbimida	Se esperan reacciones similares a disulfiram por mecanismo compartido	Similar a Disulfiram	Similar a Disulfiram
	Acamprosato	Hidronefrosis, malformaciones del iris, displasia de retina y arteria subclavia retroesofágica en animales	No descritos	No descritos
	Naltrexona	En ratas, peso 36% mayor que controles	No descritos	No descritos
	Nalmefeno	Estudios en animales no lo sugieren	No descritos	No descritos
Tabaquismo	Terapia Sustitutiva con Nicotina	Neuroteratogenia. Cambios cardiovasculares	Síndrome de abstinencia a Nicotina	Alteraciones cognitivas y de aprendizaje
	Bupropion	No descritas malformaciones específicas. Abortos en primer trimestre	Síntomas de retirada comunes en ADs	Alertas sobre TDAH en estudios no controlados
	Vareniclina	Bajo peso. Se recomienda estudiar neurotoxicidad	No descritos	No descritos

Trastornos Relacionados con Opioides	Metadona	En animales a dosis elevadas. No en humanos	Nacimiento antes de semana 32, bajo peso, síndrome de abstinencia	Desarrollo visual alterado y tendencia a resultados cognitivos más pobres. Se recomiendan estudios pasados 5 años
	Buprenorfina	No descritas. Aparentemente segura	Similar a metadona	No descritos. Posiblemente similar a metadona.

## 10.6. Bibliografía

- Baldacchino A, Arbuckle K, Petrie DJ y cols. *Neurobehavioral consequences of chronic in-uterine opioid exposure in infants and preschool children: a systematic review and meta-analysis.* BMC Psychiatry. 2014 Apr 8;14:104.
- Berghella V, Lim PJ, Hill MK y cols. *Maternal methadone dose and neonatal withdrawal.* Am J Obstet Gynecol. 2003 Aug;189(2):312-7.
- Cleary BJ, Donnelly JM, Strawbridge JD y cols. *Methadone and perinatal outcomes: a retrospective cohort study.* Am J Obstet Gynecol. 2011 Feb;204(2):139.e1-9.
- Cole JA, Modell JG, Haight BR y cols. *Bupropion in pregnancy and the prevalence of congenital malformations.* Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2007 May;16(5):474-84.
- Cooper S, Taggar J, Lewis S y cols. *Effect of nicotine patches in pregnancy on infant and maternal outcomes at 2 years: follow-up from the randomised, double-blind, placebo-controlled SNAP trial.* Lancet Respir Med. 2014 Sep;2(9):728-37.
- Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayez I y cols. *Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study.* Am J Obstet Gynecol. 2005 Mar;192(3):932-6.
- Farid WO, Dunlop SA, Tait RJ y cols. *The Effects of Maternally Administered Methadone, Buprenorphine and Naltrexone on Offspring: Review of Human and Animal Data.* Curr Neuropharmacol 2008;6:125-50.
- Figueroa R. *Use of antidepressants during pregnancy and risk of attention-deficit/hyperactivity disorder in the offspring.* J Dev Behav Pediatr. 2010 Oct;31(8):641-8.
- Gardner RJ, Clarkson JE. *A malformed child whose previously alcoholic mother had taken disulfiram.* N Z Med J. 1981 Mar 25;93(680):184-6.
- Geber WF, Schramm LC. *Congenital malformations of the central nervous system produced by narcotic analgesics in the hamster.* Am J Obstet Gynecol. 1975 Dec 1;123(7):705-13.
- Helmbrecht GD, Hoskins IA. *First trimester disulfiram exposure: report of two cases.* Am J Perinatol. 1993 Jan;10(1):5-7.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- Johnson RA. Adverse neonatal reaction to maternal administration of intravenous chlormethiazole and diazoxide. *BMJ* 1976; 1:943.
- Jones HE, Chisolm MS, Jansson LM y cols. Naltrexone in the treatment of opioid-dependent pregnant women: the case for a considered and measured approach to research. *Addiction*. 2013 Feb;108(2):233-47.
- Jurand A. Teratogenic activity of methadone hydrochloride in mouse and chick embryos. *J Embryol Exp Morphol*. 1973 Oct;30(2):449-58.
- Kahila H. Substance misuse problems during pregnancy with special emphasis on buprenorphine. 2011. Disponible en: <http://urn.fi/URN:ISBN:ISBN%20978-952-10-7204-8>
- Likis FE, Andrews JC, Fennesbeck CJ y cols. Smoking Cessation Interventions in Pregnancy and Postpartum Care. Evidence Reports/Technology Assessments, No. 214. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Feb.
- Markham JK, Emmerson JL, Owen NV. Teratogenicity studies of methadone HCl in rats and rabbits. *Nature*. 1971 Oct 1;233(5318):342-3.
- Medrano J, Pacheco L, Zardoya. Uso no autorizado de psicofármacos. El nuevo Real Decreto 1015/2009. *Norte de Salud Mental*. 2009; 35:79–88.
- McGlone L, Hamilton R, McCulloch DL y cols. Neonatal visual evoked potentials in infants born to mothers prescribed methadone. *Pediatrics*. 2013 Mar;131(3):e857-63.
- McLaughlin PJ, Tobias SW, Lang CM y cols. Chronic exposure to the opioid antagonist naltrexone during pregnancy: maternal and offspring effects. *Physiol Behav*. 1997 Sep;62(3):501-8.
- U.S. National Institutes of Health. Varenicline Pregnancy Cohort Study. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT01290445>. Consultado en Febrero de 2016.
- Nora AH, Nora JJ, Blu J. Limb-reduction anomalies in infants born to disulfiram-treated alcoholic mothers. *Lancet*. 1977; 2:664.
- Reitnauer PJ, Callanan NP, Farber RA y cols. Prenatal exposure to disulfiram implicated in the cause of malformations in discordant monozygotic twins. *Teratology*. 1997 Dec;56(6):358-62.
- Slotkin TA. If nicotine is a developmental neurotoxicant in animal studies, dare we recommend nicotine replacement therapy in pregnant women and adolescents? *Neurotoxicol Teratol*. 2008 Jan-Feb;30(1):1-19.
- Véghelyi PV, Osztovcics M, Kardos G y cols. The fetal alcohol syndrome: symptoms and pathogenesis. *Acta Paediatr Acad Sci Hung*. 1978;19(3):171-89.
- Wiegand SL, Stringer EM, Stuebe AM y cols. Buprenorphine and naloxone compared with methadone treatment in pregnancy. *Obstet Gynecol*. 2015 Feb;125(2):363-8.

## Sección III

### CONSIDERACIONES PREVIAS AL TRATAMIENTO EN EL EMBARAZO

### CAPÍTULO 11

#### El consentimiento informado de la paciente.

#### El papel de la pareja

### 11.1. EL CONSENTIMIENTO INFORMADO DE LA PACIENTE

Como en cualquier decisión sanitaria, en el tratamiento psicofarmacológico en el embarazo es esencial el Consentimiento Informado (CI) de la paciente, y como se planteará en este capítulo, incluso el de su pareja. La legislación española introdujo definitivamente el CI con la Ley básica 41/2002, reguladora de la autonomía del paciente y de los derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica (LBRAP), que lo define (Art. 3) como la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud. En uno de sus principios básicos, la Ley obliga al profesional sanitario al cumplimiento de los deberes de información y de documentación clínica, y al respeto de las decisiones adoptadas libre y voluntariamente por el paciente (Art. 2.6 LBRAP). Por lo tanto, el CI no solo es un derecho del paciente, sino que es un deber del profesional comparable al de la corrección técnica en su práctica.

Para cumplir con el deber de informar, el médico debe exponer los pros y los contras conocidos de cada opción, incluida la supresión o no iniciación del mismo. Pero su papel no puede limitarse a una mera exposición del abanico de alternativas, sino que debe formular una recomendación, debe expresar un posicionamiento, ya que no siempre todas las opciones son igualmente asumibles. Como bien señalan Wisner y cols. (2000), las recomendaciones terapéuticas del médico constituyen los factores predictivos más potentes de la decisión que toma el paciente acerca de su tratamiento, lo que sugiere que la forma en que se transmita la información debe ser leal y no coactiva. El contenido de la información, según la LBRAP, es extraordinariamente amplio, ya que “los pacientes tienen derecho a conocer, con motivo de cualquier actuación en el ámbito de su salud, toda la información disponible sobre la misma, salvando los supuestos exceptuados por la Ley” (Art. 4.1). Además, toda persona tiene derecho a que se respete su voluntad de no ser informada.

La información comprende, como mínimo, “la finalidad y la naturaleza de cada intervención, sus riesgos y sus consecuencias” (Art. 4.1), así como las alternativas u opciones disponibles (Artículo 2.3). Esta redacción no deja del todo claro qué riesgos deben informarse, lo que resulta paradójico y, hasta cierto punto, genera inseguridad, en una época en la que la información insuficiente sobre los riesgos de los procedimientos es el fundamento de gran parte de las denuncias planteadas (y de las resoluciones desfavorables) en el mundo sanitario.

Como regla general, la LBRAP indica que la información se proporcionará verbalmente, dejando constancia en la historia clínica. La Ley prevé la información por escrito en los formularios de CI, que deberían utilizarse en intervenciones quirúrgicas, para

procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasores y, en general, en la aplicación de procedimientos que suponen riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente (Art. 8.2). El texto legal afina aún más en el Art. 10.2, al especificar que “cuanto más dudoso sea el resultado de una intervención, más necesario resulta el previo consentimiento por escrito del paciente”. En tales casos, el Art. 10.1 de la LBRAP especifica unos requisitos de información previa al consentimiento escrito, que no terminan de caracterizar la cuestión:

- Las consecuencias relevantes o de importancia que la intervención origina con seguridad.
- Los riesgos relacionados con las circunstancias personales o profesionales del paciente.
- Los riesgos probables en condiciones normales, conforme a la experiencia y al estado de la ciencia o directamente relacionados con el tipo de intervención.
- Las contraindicaciones.

Así pues, a partir de lo expuesto en la LBRAP, no puede decirse en términos genéricos que el tratamiento farmacológico durante el embarazo constituya un supuesto en que la información deba ser por escrito, ya que, como ha quedado indicado a lo largo de este libro, el uso prudente de psicofármacos no tiene por qué representar “riesgos o inconvenientes de notoria y previsible repercusión negativa sobre la salud del paciente”, ni a la luz de los datos disponibles, sus resultados han de ser especialmente dudosos. No obstante, existen situaciones especiales en las que sí es prudente considerar el consentimiento escrito. La reciente nota de la AEMPS (2014) acerca de nuevas recomendaciones de uso del VPA en niñas y mujeres con capacidad de gestación reconoce que ante la posibilidad de que la evolución de patología con el fármaco, o la imposibilidad de encontrar un recambio adecuado, la única salida posible puede llegar a ser mantener un tratamiento con riesgos conocidos de efectos adversos graves, permanentes y limitantes, por lo que en este caso está sobradamente justificado, a la luz de la LBRAP, el formulario escrito de consentimiento informado.

En cualquier caso, aunque no sea necesario el consentimiento escrito de la paciente, siempre ha de facilitársele una información completa y continuada. Aunque es imposible informar de “todos” los riesgos conocidos que un determinado psicofármaco pudiera tener sobre el feto, tal y como señala en el capítulo 4 de este libro Barrios, siguiendo la propuesta de Jorge (1990), parece aconsejable informar de las consecuencias seguras, aunque sean poco relevantes, y de aquellas que más relevancia tienen, aunque sean menos probables, en especial si tienen una cierta dimensión patognomónica (Jorge, 1990; Galán Cortés, 2007). Tal sería el caso de las teratogéncias específicas, como sucede, en el caso del VPA, con las anomalías tubo neural o las alteraciones en el desarrollo físico y en el neurodesarrollo observadas en los niños expuestos intraútero al fármaco. Más controvertido es establecer si deberían comunicarse los riesgos atípicos o excepcionales, aunque en otros países, como Francia (Bacache, 2005) el Consejo de Estado se ha posicionado a favor de que se comuniquen si son graves.

La información debe plantearse de manera comprensible y, siempre que sea posible, no alarmista. Aunque existe todavía una controversia sobre su potencial teratogénico (Yacobi y Ornoy, 2008; Diav-Citrin y cols., 2014), el caso del litio es un buen ejemplo de la forma en que la diferente presentación de los datos puede sugerir conclusiones diferentes. El uso de este fármaco durante el embarazo está clásicamente relacionado con aparición de malformaciones congénitas del orden del 4-12%, frente al estimado del 2-4% en la población general (Cohen, 1994). De ellas, la más conocida en la clínica es la anomalía de Ebstein, cuya incidencia en la población general es muy baja, en torno al 0,005% (1 caso por cada 20.000 nacidos vivos). En poblaciones expuestas a litio en el primer trimestre, el riesgo aumenta 10-20 veces, lo que significa que puede aparecer en el 0,05 a 0,1% de los casos (1 caso por cada 1.000 a 2.000 casos expuestos). El riesgo relativo es notoriamente mayor que en la población general, pero el riesgo relativo sigue siendo bajo (Cohen, 1994; Viguera y cols., 2002). En función de cómo se presenten los datos, la impresión es diferente. Por otra parte, la expresión clínica de la anomalía de Ebstein en el neonato puede ser muy variable, desde formas graves con una tasa de mortalidad muy alta, hasta formas más leves. Así pues, la manera en que se transmita la información puede influir en la disposición de la mujer a un tratamiento que pudiera estar muy justificado para proteger de los efectos de una descompensación, tanto a la paciente como al feto.

En cualquier caso, ha de tenerse en cuenta que el CI, más allá de su dimensión legal, es una forma de entender la práctica de la Medicina y una oportunidad para alcanzar acuerdos que, al favorecer la relación terapéutica, conduzcan a mejores resultados de las intervenciones sanitarias (Lidz y cols., 1988; Emmanuel y Emmanuel, 1992). Trasladada esta concepción al campo de la atención psicofarmacológica en el embarazo, la información debe comenzar por aclarar a la paciente que los conocimientos son incompletos y provisionales, para seguir por una exposición de la opinión profesional. Ha de expresarse disponibilidad para ampliar la información o intentar clarificar las dudas que pudieran surgir; y, en todo caso, ha de tenerse presente que el CI es un proceso que exige deliberación, por lo que la decisión de los pacientes no tiene por qué ser inmediata. En el caso de las embarazadas, y dentro de las constricciones que pueda imponer la fisiología de la gestación, deberá darse tiempo para una reflexión que permita una decisión válida. En este sentido, hay que recordar que el Decreto 38/2012 de Gobierno Vasco, de 13 de marzo, sobre historia clínica y derechos y obligaciones de pacientes y profesionales de la salud en materia de documentación clínica, exige que la información se facilite al menos 24 horas antes de la intervención sanitaria, salvo cuestiones urgentes (art. 25.3). Debe tenerse presente y ha de especificarse a la embarazada, que los pacientes competentes pueden retirar su CI en cualquier momento.

Un caso particular es el de la mujer gestante o que planifica un embarazo y tiene limitada la capacidad de obrar. En este caso (Art. 9.3 de la LAP), el consentimiento lo otorgará por representación la persona física o jurídica en quien haya recaído la tutela. La LAP prevé (Art. 9.6) que en estos casos “la decisión deberá adoptarse atendiendo siempre al mayor beneficio para la vida o salud del paciente” y que si la decisión del representante fuera contraria a esos intereses deberá comunicarse esta

circunstancia a la autoridad judicial, “directamente o a través del Ministerio Fiscal”. En todo caso, la mujer deberá recibir información “modo adecuado a sus posibilidades de comprensión” (Art. 5.2) y “participará en la medida de lo posible en la toma de decisiones a lo largo del proceso sanitario”.

Como resumen, podemos plantear las siguientes reflexiones:

- 1. La falta de certeza no puede traducirse en un nihilismo evitador.** El psiquiatra debe estar atento a la posibilidad de que la incertidumbre o el temor a complicaciones le inviten a formular recomendaciones paternalistas “duras”, que nieguen el derecho de la paciente a la parentalidad por el simple hecho de padecer una enfermedad mental.
- 2. La falta de certeza no puede traducirse en que se traslade todo el peso de la decisión a la paciente.** No es admisible que el médico no formule recomendaciones y ponga a la paciente en la tesitura de tomar una decisión sin guía o consejo profesional. Los pacientes esperan que su terapeuta se incline por una opción; incluso en ocasiones esperan una guía, una especie de paternalismo suavizado que les descargue de responsabilidades difíciles de asumir (Ingelfinger, 1980). Como poseedor de un conocimiento y una experiencia, el psiquiatra está obligado a formular recomendaciones prudentes, aunque la información disponible sea escasa y, para ello, deberá apoyarse en los antecedentes personales o familiares de la paciente y en una información actualizada acerca de los diferentes medicamentos a emplear.
- 3. La información actualizada y disponible** es, hay que remarcarlo aunque sea redundante, aquella de la que disponemos a cada momento y que hemos podido contrastar a la luz de los conocimientos actuales, por lo que siempre es provisional y necesariamente impone una formación continuada que no ha de olvidarse que es un derecho y un deber del profesional. La obligación profesional de adquirir información y conocimientos actualizados es especialmente importante en un terreno en el que los cambios son continuos por la aparición de novedades, por cambios de criterio profesional o por la eventual identificación de efectos teratogénicos o adversos para el feto o el neonato en fármacos de reciente aparición. La suma de todos esos datos guiará al psiquiatra a la hora de formular lo que podría denominarse una **recomendación informada**.
- 4. Las decisiones de la paciente competente**, siempre honorables en tanto que expresión de sus valores y preferencias, lo son especialmente en un campo en el que la certidumbre de las recomendaciones médicas es menor.
- 5. La información y el CI para la administración de fármacos en el embarazo no necesitan ser por escrito**, salvo que se utilicen medidas claramente de riesgo o se opte por fármacos que se conozcan de riesgo para la paciente concreta (antipsicóticos atípicos en una mujer diabética; empleo de VPA, etc.). En cualquier caso, el proceso de información y el CI verbal deben quedar registrados en la historia clínica. También ha de tenerse en cuenta que con independencia de que CI sea oral o escrito, deberá ser continuo a lo largo de los tres trimestres del embarazo ya que,

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

ni las consecuencias ni los posibles riesgos, son iguales en cada trimestre del mismo (por ejemplo, la teratogenicidad farmacológica es mucho más relevante en el primer trimestre que en el tercero), con lo cual no basta plantear un CI al principio **de atender a la paciente y olvidar luego la cuestión.**

- 6. La paciente tiene derecho a revocar su CI.** Es deber del psiquiatra aceptar esta revocación, pero también ha de estar en condiciones de explicar y justificar si, a la luz de los conocimientos actuales, una retirada del tratamiento pudiera proteger al feto (por ejemplo, aclarar si el deseo de la paciente de retirar un psicofármaco en el segundo trimestre, tras haberlo recibido en el primero, puede minimizar su impacto real sobre el feto).
- 7.** La consecuencia obligada de la provisionalidad del conocimiento es que la recomendación informada del profesional debe ser siempre **prudente**, y ceñirse a lo que en el momento de la intervención asistencial sea más beneficioso a la luz de los conocimientos disponibles; **personalizada**, tomando en consideración los antecedentes personales y familiares, psiquiátricos y obstétricos, de la paciente; **respetuosa**, aceptando los valores, preferencias y temores de la paciente; **sincera**, sin ocultar a la paciente que no existe una absoluta certeza en esta materia; y **solidaria**, de modo que el profesional garantice una disponibilidad y una implicación especiales, que permitan un resultado favorable para la embarazada y su hijo.

### 11.2. EL PAPEL DE LA PAREJA DE LA EMBARAZADA

Aunque evidentemente carece del estatuto clínico y legal de la paciente, su pareja debería ser informada y participar en la discusión (Massana, 2000). El fundamento es múltiple. Por una parte, el Art. 5.1 de la LAP establece que las personas vinculadas a los pacientes por razones familiares o de hecho serán informadas “en la medida que el paciente lo permita de manera expresa o tácita”. Pero también existen motivaciones éticas y prácticas.

Las decisiones sobre el abordaje psicofarmacológico durante el embarazo implican una valoración de los riesgos teratogénicos del fármaco (y en general sus repercusiones negativas sobre el feto o el neonato) y los que puede deparar para la gestante, tanto la continuación del tratamiento, como la interrupción del mismo. En ambas dimensiones es innegable la implicación de la pareja de la paciente. Como progenitor, representa los derechos e intereses del niño en la misma escala y con las mismas atribuciones que la madre, y como pareja, ha de conocer los efectos terapéuticos y los secundarismos del tratamiento, así como los posibles cursos desfavorables de la enfermedad, para poder así identificarlos si llegaran a presentarse.

Igualmente, su contribución para ayudar a la gestante a tomar una decisión informada, detenida y coherente con sus valores es trascendental. Las responsabilidades que de hecho asume el progenitor, en definitiva, hacen necesario que cuente con información adecuada y que se atienda a sus opiniones, aunque la decisión última sobre el tratamiento (que es ante todo el tratamiento de su enfermedad) correspondería siempre a la embarazada.

### 11.3. CONCLUSIONES

La orientación y el apoyo a una paciente psiquiátrica que planifica la parentalidad entraña grandes retos y dificultades, pero también ofrece la oportunidad de ayudar a una persona en la realización de sus objetivos vitales trascendiendo las limitaciones que puedan derivarse de un trastorno mental y guiándole para que su problema psiquiátrico no incida negativamente en él. Es una dimensión especial y compleja de la relación terapéutica, ese encuentro privilegiado con otro ser humano, que da sentido a la profesión sanitaria y a la esencia como personas de sus profesionales. La decisión sobre el mantenimiento o no del tratamiento no debe tomarla el psiquiatra, quien por otra parte debe ser consciente de que dispone de información, conocimiento y experiencia esenciales para guiar a la paciente sin imponer nunca sus criterios. Y también debe ser consciente el psiquiatra de que a partir de la decisión se inicia un proceso nuevo en el que su ayuda y su presencia tienen una importancia crítica para la paciente. En estas circunstancias es especialmente trascendente esa actitud profesional que elogia Rosebaum (2015) al abordar el CI: “No sé cómo saldrán las cosas, pero le prometo que la ayudaré en todo momento”.

### 11.4. Bibliografía

- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ácido Valproico: Nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación. Información para profesionales sanitarios*. 13 de octubre de 2014; corrección: 16 de octubre de 2014.
- Bacache M. *L'obligation d'information du médecin*. *Méd Droit*. 2005; 2005: 3-9.
- Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW y cols. *A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium*. *JAMA*. 1994; 271: 146-5.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Tahover E y cols. *Pregnancy outcome following in utero exposure to lithium: a prospective, comparative, observational study*. *Am J Psychiatry*. 2014; 171: 785-94.
- Emmanuel E, Emmanuel LL. *Cuatro modelos de la relación médico-paciente*. En Couceiro A: *Bioética para clínicos*. Triacastela: Madrid 1999, 109-26.
- Galán Cortés JC. *Responsabilidad civil médica, cuarta edición*. Cizur Menor: Thomson Civitas; 2014.
- Ingelfinger FJ. *Arrogance*. *N Engl J Med*. 1980; 303: 1507-11.
- Jorge A. *La imprudencia punible en la actividad médico-quirúrgica*. Madrid: Tecnos; 1990.
- Lidz CW, Appelbaum PS, Meisel A. *Two models of implementing informed consent*. *Arch Intern Med*. 1988; 148: 1385-9.
- Massana J. *Psicofármacos y embarazo*. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna*. 2000; 27: 331-8.
- Rosenbaum L. *The Paternalism Preference-Choosing Unshared Decision Making*. *N Engl J Med* 2015; 373: 589-92.
- Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S y cols. *Reproductive decisions by women with bipolar disorder after pre-pregnancy psychiatric consultation*. *Am J Psychiatry*. 2002; 159: 2102-4.
- Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES y cols. *Risk benefit decision making for treatment of depression during pregnancy*. *Am J Psychiatry*. 2000; 157: 1933-40.
- Yacobi S, Ornoy A. *Is lithium a real teratogen? What can we conclude from the prospective versus retrospective studies? A review*. *Isr J Psychiatry Relat Sci*. 2008; 45: 95-106.

### CAPÍTULO 12

#### El embarazo planificado. El embarazo no planificado

##### 12.1. INTRODUCCIÓN

Un escenario ideal comprende aquel en el que, dentro del plan terapéutico, se contemple la posibilidad de un embarazo en toda mujer en edad fértil. Desafortunadamente, gran parte de los embarazos no son planificados y a menudo el médico tiene que tomar decisiones rápidas en mujeres que han quedado embarazadas.

##### 12.2. EL EMBARAZO NO PLANIFICADO

En el momento que una mujer conoce que está embarazada ha podido transcurrir una buena parte del período de organogénesis. Esto significa que podrían haberse producido daños que no se verían mejorados por la retirada del fármaco. La supresión brusca de un medicamento entraña un alto riesgo de descompensación de determinadas patologías o de aparición de síndromes de retirada o discontinuación con numerosos fármacos.

Aunque un embarazo no planificado puede ocurrir en cualquier pareja o circunstancia, la incidencia de embarazos no planificados o no deseados, es más elevada en algunos grupos de mujeres de riesgo, como son precisamente las que sufren graves trastornos de la personalidad, episodios de manía o psicosis o ciertas drogodependencias (Guillén y cols., 2009)

Por otra parte, hay guías que inciden en que el embarazo es algo que hay que considerar en toda mujer en edad reproductiva que padezca una enfermedad grave. (Jones y cols., 2014; NICE-Antenatal and postnatal mental health, 2014). En las visitas médicas, además del seguimiento de su enfermedad mental, es importante hablar sobre contracepción y potenciales embarazos futuros, en lugar de esperar a que el embarazo ocurra (Jones y cols., 2014). Hay que considerar a las mujeres en edad reproductiva como potencialmente embarazadas. También es importante hacer partícipe colaboradora a la mujer en edad fértil y no prescribir fármacos que se haya demostrado ser teratógenos sin garantía de un método de anticoncepción eficaz. De hecho, la evidencia científica que relaciona la exposición a VPA durante el embarazo, con el incremento de malformaciones congénitas de hasta tres veces y alteraciones en el desarrollo físico y neurológico aconseja que en lo posible, no administrar VPA a niñas, mujeres con capacidad de gestación o embarazadas, a menos que otras terapias para el tratamiento de la epilepsia o los episodios maniacos asociados al trastorno bipolar no hayan sido tolerados o hayan resultado ineficaces (Mace y cols., 2011; AEMPS, 2014).

Si después de todo, nos enfrentamos a un embarazo no planificado, la toma de decisión ha de ser rápida. Se ha de implicar, en lo posible, a su pareja o familia más cercana.

Si el fármaco que está tomando es de riesgo conocido de causar teratogénesis durante el embarazo, se debe explicar a la paciente que la interrupción del medicamento o la sustitución por otro más seguro no nos garantiza que se vaya a evitar el riesgo de malformación. Se debe ofrecer screening sobre anomalías fetales y consejo sobre la conveniencia de continuar con el embarazo. Si se continúa con el embarazo, se debe informar sobre el tipo de monitorización y los riesgos para el feto.

No hay medicamentos exentos de riesgo, pero hoy en día se conocen datos de experiencia de utilización e incidencia de malformaciones de muchos fármacos. Cada caso debe evaluarse de forma individual y basarse en la relación riesgo-beneficio.

Cuando el riesgo puede ser asumible, la necesidad de continuar con el tratamiento vendrá dada por el diagnóstico, la gravedad de la enfermedad, historial de respuesta farmacológico, comorbilidades médicas, riesgo que supone para la madre y el hijo la suspensión del tratamiento, perfil de seguridad de cada fármaco y las alternativas (Khalifeh y cols., 2015). Así, en las pacientes con antecedentes de cuadros afectivos inestables o con patología psicótica aguda, la opción más prudente puede ser la de mantener el tratamiento. A su vez, en tratamientos ADs, aunque lo óptimo en condiciones normales es mantener, la retirada del fármaco será muy diferente si la paciente ha alcanzado la eutimia que si persisten los síntomas depresivos (Osborne y Payne, 2015). En pacientes dependientes a opiáceos, el mantenimiento con metadona puede ser una opción segura para la madre y el feto, y la forma más adecuada de preservar a ambos de los riesgos de un consumo marginal o desorganizado. Por el contrario, la adicción alcohólica conlleva un enorme riesgo por la ingesta de alcohol y requiere una intervención terapéutica para abolir el consumo.

Si se opta por la supresión del tratamiento, las visitas de seguimiento deberían ser frecuentes e incluir a la pareja o su entorno familiar más cercano para identificar la posible emergencia de síntomas y redirigir a la paciente a su ginecólogo para el control de la evolución de su embarazo.

Si la decisión que se toma desde un principio es la de mantener el tratamiento, puede valorarse la sustitución del fármaco actual por otro con el que exista más experiencia o cuyas características farmacocinéticas y toxicológicas sean más adecuadas para el embarazo o la lactancia. Este cambio de medicamento ha de ser rápido, también se ha de tener en cuenta que un fracaso terapéutico con un segundo fármaco supone que el feto será expuesto a otro medicamento y a una nueva situación médica que habrá que tratar. Otro aspecto a valorar es la dosis, que podría rebajarse inicialmente con el fin de reducir la exposición del embrión o el feto al producto e ir modificándola en función de las peculiaridades fisiológicas del embarazo en cada momento. Se requiere mucha precaución para no llegar a la infradosificación y exponerse a un posible fracaso terapéutico.

### 12.3. ACTITUD ANTE UN EMBARAZO PLANIFICADO

El embarazo y el posparto son dos etapas vulnerables donde la enfermedad mental puede empeorar o sufrir una recaída, incluso cuando están tomando un tratamiento adecuado.

Como se ha comentado anteriormente, la planificación del embarazo es un tema que se tendría que haber abordado con anterioridad, como parte de las visitas médicas de

seguimiento de la enfermedad mental.

En principio, no deberíamos asumir que lo mejor siempre es evitar el tratamiento con psicofármacos. Cuando consideremos un tratamiento psicofarmacológico en una mujer que esté pensando en quedar embarazada o incluso cuando ya lo está y desea amamantar a su bebé, se debe situar el riesgo de dicho tratamiento en el contexto individual de cada mujer, teniendo en cuenta que la incidencia de defectos congénitos en la población general se encuentra entre 2-3% y de ellos, aproximadamente el 1% está relacionado con exposición a medicamentos durante el embarazo. En la exposición de los riesgos asociados al tratamiento, preferiblemente describir el riesgo utilizando frecuencias naturales en lugar de porcentajes, por ejemplo 1 de cada 10. Cuando intentemos explicar el riesgo relativo es preferible utilizar el mismo denominador, por ejemplo decir 20 de cada 100 vs 25 de cada 100, en lugar de 1 de cada 5 vs 1 de cada 4 (NICE-Antenatal and postnatal mental health, 2014).

Siempre cabe la posibilidad de suspender, reducir la dosis o cambiar a otro psicofármaco de menor riesgo conocido. Los cambios se han de realizar antes de que ocurra el embarazo para evitar exposiciones adicionales al feto y promover el bienestar de la madre. No siempre será factible, va a depender de la historia psiquiátrica de la paciente, del diagnóstico, la gravedad de los síntomas, recurrencias en especial si han requerido hospitalización, antecedentes obstétricos. En la elección del medicamento se ha de tener en cuenta que la madre puede desear dar lactancia materna a su bebé.

En el proceso de información debería estar presente, si es posible, su pareja con el fin de conocer los riesgos. En el caso de que uno o los dos se inclinen decididamente por no tomar medicación durante el embarazo, mejor que insistir sobre la necesidad de tratamiento es asegurarse de que comprenden los riesgos que suponen para la madre y el bebé la enfermedad no tratada, la posibilidad de recaídas y la necesidad de establecer un seguimiento estrecho durante y después del embarazo. En este caso, la supresión del tratamiento debería conllevar, en primer lugar, un plan de retirada paulatina con atención, en su caso, a los síntomas de rebote o de discontinuación. Debería informarse a la paciente, y a su pareja o entorno, de los signos de descompensación, recidiva o recurrencia, e igualmente habría que garantizar una rápida intervención, en la que habría que valorar la actitud terapéutica a tomar (conservadora, intervención psicoterápica, farmacoterapia). El nuevo episodio podría presentarse una vez obtenido ya el embarazo, por lo que sería útil, en la discusión inicial, prever en qué situaciones se reinstauraría el tratamiento psicofarmacológico.

En general, se dan una serie de recomendaciones consideradas óptimas para el diseño de un plan de actuación para una embarazada con enfermedad mental (Payne y cols., 2009; Chisolm y cols., 2016):

1. Todo cambio de fármaco se ha de realizar antes de que ocurra un embarazo, si es posible. Esto minimiza el número de exposiciones de fármacos que sufre el niño y promueve la estabilidad del estado de ánimo la madre.
2. Idealmente, la paciente debería estar estable desde el punto de vista psiquiátrico durante al menos 3 meses antes de intentar quedar embarazada. Esto no siempre es practicable, pero al menos debemos asegurarnos de que la paciente está estable antes de quedar embarazada.

3. Utilizar medicamentos de los que tengamos datos, preferiblemente los de mayor experiencia.
4. Minimizar el número de exposiciones para el bebé. Intentar reducir el número de fármacos utilizados, tener en cuenta que la propia enfermedad mental es una exposición. Los cambios de un psicofármaco a otro considerado más seguro durante el embarazo incrementa el número de exposiciones, más aún si hay un fracaso terapéutico que requiere intervención. Considerar si el medicamento que toma la madre durante el embarazo puede seguir tomándolo en el período de lactancia. Si hay cambio de tratamiento, de nuevo aumentamos el número de exposiciones.
5. Crear un equipo de apoyo. Esto incluye a la familia y otros especialistas médicos que intervengan en el cuidado de la paciente. Proporcionar información a la familia sobre los riesgos y beneficios de tratar o no tratar, así como identificación de los signos y síntomas de recaída. De forma similar, la comunicación con el obstetra y pediatra proporcionaría un mejor seguimiento de la paciente.
6. Proporcionar apoyo aunque la paciente no siga las recomendaciones. Hay muchas razones por las que una mujer puede optar por ir en contra del consejo sobre su tratamiento psiquiátrico, en especial cuando se trata de utilizar medicamentos durante el embarazo. Establecer una continuación de cuidados. En la Tabla 12.1 se recogen una serie de recomendaciones y conclusiones según el nivel de evidencia (ACOG, 2008). Se trata de una guía elaborada por la Sociedad Americana de Obstetras y Ginecólogos.

La guía NICE-Antenatal and postnatal health también hace una serie de recomendaciones para el control clínico de la salud mental en el período antenatal y postnatal (Howard y cols., 2014; NICE Antenatal and postnatal mental health, 2014).

**TABLA 12.1: RECOMENDACIONES Y CONCLUSIONES GUÍA ACOG. 2008**

**Nivel A. Las siguientes recomendaciones y conclusiones están basadas en un nivel de evidencia científica buena y consistente**

- La exposición a Litio durante el embarazo puede estar asociada con un pequeño incremento de malformaciones congénitas cardíacas, con una relación de riesgos entre 1,2-7,7.
- La exposición al VPA durante el embarazo está asociada con un incremento del riesgo de anomalías fetales que incluyen defectos del tubo neural, síndrome fetal por VPA y efectos neurocognitivos a largo plazo. Se debería evitar durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre.
- La exposición a CBZ durante el embarazo está asociada con la aparición de síndrome fetal por CBZ. Debería evitarse durante el embarazo, si es posible, durante el primer trimestre.
- La utilización de BZDs poco antes del parto está asociada con la aparición del síndrome del lactante hipotónico.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### **Nivel B. La siguientes recomendaciones y conclusiones están basadas en un nivel de evidencia limitada o inconsistente**

- Evitar utilizar paroxetina, si es posible, en mujeres que estén embarazadas o planificando un embarazo. Considerar realizar un ecocardiograma fetal en aquellos casos que ha habido exposición durante las primeras etapas del embarazo.
- La exposición prenatal a BZDs está asociada con un incremento del riesgo de hendidura de paladar, aunque el riesgo absoluto está aumentado un 0,01%.
- La LTG es una opción potencial para el tratamiento de mantenimiento en embarazadas con trastorno bipolar, debido a su efecto protector sobre la depresión bipolar, buena tolerancia y un creciente perfil de seguridad en la etapa reproductiva comparado con las alternativas a otros estabilizadores del humor.
- Si la enfermedad mental está no tratada o tratada de forma inadecuada, esto puede afectar a que el cuidado prenatal no sea el adecuado afectando a la nutrición, exposición a otros fármacos y remedios herbales, ingesta de alcohol y tabaco, déficit en el vínculo materno filial y con el entorno familiar.

### **Nivel C. La siguientes recomendaciones y conclusiones están basadas principalmente en opiniones consensuadas y de expertos**

- Para facilitar el cuidado y siempre que sea posible, se recomienda el manejo multidisciplinar que involucre al ginecólogo de la paciente, psiquiatra, médico de familia y pediatra.
- En el tratamiento de la enfermedad mental en mujeres embarazadas, el uso de dosis más altas en monoterapia es preferible a utilizar múltiples medicaciones.
- Los cambios fisiológicos que se producen en el embarazo pueden afectar a la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del litio, se recomienda monitorizar los niveles de litio durante el embarazo y en el post-parto.
- Individualizar el tratamiento con todos ISRS o inhibidores de recaptación de noradrenalina o ambos, durante el embarazo.
- Considerar realizar un ecocardiograma fetal cuando haya habido una exposición a litio en el primer trimestre de embarazo.

---

## 12.4. ANTICONCEPCIÓN

Los métodos de anticoncepción disponibles son muy variados y no todos serán adecuados para las pacientes psiquiátricas. La elección de uno de ellos se hará según el perfil de necesidades de la paciente y el grado de compromiso para seguir las instrucciones de uso.

Los dos métodos considerados como menos eficaces por la OMS son los que interrumpen el coito y los espermicidas (OMS, 2011).

Hay métodos considerados seguros como son los anticonceptivos orales, inyectables de acción depot y el anillo vaginal. Los anticonceptivos orales, especialmente los combinados, tienen el inconveniente de su administración diaria y las interacciones que presenta con numerosos medicamentos. El anillo vaginal consiste en un anillo flexible que se introduce en la vagina y que debe ser retirado después de tres semanas de la inserción. Requiere la introducción de uno nuevo al finalizar la cuarta semana del ciclo. La efectividad de ambos métodos va a depender del esfuerzo continuado de las

usuarias por seguir las instrucciones de administración (OMS, 2011; ACOG, 2009). Podemos considerarlos efectivos pero de riesgo, dado que algunas enfermedades mentales pueden desencadenar sintomatología relacionada con la sexualidad poco segura.

Dentro de los anticonceptivos más eficaces para evitar embarazos no deseados en mujeres con trastornos mentales podríamos considerar a los implantes de progestágenos de inserción subcutánea y los dispositivos intrauterinos, que mantienen su efectividad 3-7 años y su efecto es inmediatamente reversible una vez retirado el implante (OMS, 2011; ACOG, 2009).

Siempre sin olvidar que, de todos ellos, es el preservativo el único que previene de enfermedades de transmisión sexual.

## 12.4. Bibliografía

- ACOG Committee on Gynecologic Practice; Long-Acting Reversible Contraception Working Group. ACOG Committee Opinion no. 450: Increasing use of contraceptive implants and intrauterine devices to reduce unintended pregnancy (reafirmado en 2011). *Obstet Gynecol.* 2009;114:1434-8.
- ACOG Committee on Practice Bulletins - Obstetrics. ACOG practice bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). *Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation.* *Obstet Gynecol.* 2008;111:1001-20.
- AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. *Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación.* Disponible en [http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH\\_FV\\_16-valproato.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2014/docs/NI-MUH_FV_16-valproato.pdf) [acceso 12/02/2016].
- Chisolm MS, Payne JL. *Management of psychotropic drugs during pregnancy.* *BMJ.* 2016;352:h5918.
- Guillén JM, Company ES. *Uso de antipsicóticos durante el embarazo y la lactancia.* *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2009;2:138-45.
- Jones I, Chandra P, Dazzan P y cols. *Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period.* *Lancet.* 2014;384:1789-99.
- Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL y cols. *Non-psychotic mental disorders in the perinatal period.* *Lancet.* 2014;384:1775-88.
- Khalifeh H, Dolman C, Howard LM. *Safety of psychotropic drugs in pregnancy.* *BMJ.* 2015;350:h2260.
- Larsen ER, Damkier P, Pedersen L H y cols. *Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding.* *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2015;132(S445):1-28.
- Mace S, Taylor D. *Improving adherence to NICE guidance for bipolar illness: valproate use in women of childbearing potential.* *The Psychiatrist.* 2011;35:63-67.
- NICE. *National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance 2014.* Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>
- Osborne LM, Payne J. *Antidepressants, pregnancy, and stigma: how we are failing mothers and babies.* *J Nerv Ment Dis.* 2015;203:164-6.
- Payne JL, Meltzer-Brody S. *Antidepressant use during pregnancy: current controversies and treatment strategies.* *Clin Obstet Gynecol.* 2009;52:469-82.
- World Health Organization Department of Reproductive Health and Research (WHO/RHR) and Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health Center for Communication Programs (CCP). *Family planning: a global handbook for providers (2011 update).* Baltimore and Geneva: CCP and WHO; 2011. Disponible en: <http://www.fphandbook.org/>

### CAPÍTULO 13

#### La interrupción legal de embarazo. La esterilización en determinadas situaciones

##### 13.1. INTRODUCCIÓN

A lo largo de este libro se aprecia que la administración de psicofármacos en la organogénesis puede dar lugar a complicaciones teratogénicas. También se plantea que el embarazo puede acarrear dificultades para la paciente o derivar en situaciones clínicas comprometidas. Asimismo, el embarazo suscita en algunas mujeres con enfermedad mental la duda de si están capacitadas para ejercer el rol parental o cuidarse y cuidar al feto durante la gestación, con la consecuente preocupación sobre si es adecuado que puedan tener ulteriores embarazos que podrían culminar en resultados desfavorables o en la intervención de servicios sociales para hacerse cargo tras el nacimiento de un bebé, que puede ser considerado desprotegido desde el mismo momento de su venida al mundo. En otras palabras, en determinadas situaciones puede suscitarse la duda sobre si es beneficioso –obviamente, para la paciente– la interrupción voluntaria del embarazo, la contracepción forzosa o la esterilización.

##### 13.2. INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO

No puede afirmarse con absoluta seguridad que el tratamiento en el primer trimestre del embarazo con un psicofármaco se asocie a una malformación. Esto es aplicable incluso al producto - VPA - con mayor riesgo, un riesgo tan significativo que se ha proscrito su uso en niñas y mujeres con capacidad reproductiva. Por lo tanto, la exposición del feto a un psicofármaco no es condición suficiente, per se, para la Interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE), por lo que en el caso de embarazadas en tratamiento psicofarmacológico habrá que considerar las situaciones, preferencias, oportunidades y condicionamientos que pueden dar lugar a esta medida en cualquier mujer.

Por otra parte, el clásico supuesto de la IVE para evitar un grave peligro para la vida o la salud física o psíquica de la embarazada ha quedado muy difuminado con la introducción de la Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo (LO 2/2010), quedando limitado a situaciones muy concretas y excepcionales. En todo caso, sería desproporcionado y abusivo afirmar que la mera existencia de cualquier enfermedad psiquiátrica es un criterio suficiente para la IVE por riesgo para la salud de la embarazada, ya que implícitamente se negaría el derecho a la maternidad de las pacientes. Sin embargo, en algunas mujeres los antecedentes personales en embarazos previos, o el propio curso de la enfermedad, pueden permitir establecer un razonable pronóstico de riesgo que puede aplicarse, en casos concretos, a una variada gama de patologías. Si se llegase a la IVE por este motivo, habría que recomendar una contracepción segura y valorar la

posibilidad de una esterilización, ya sea consentida o, si la paciente pudiera requerir esta forma de protección, con una incapacitación civil previa.

La LO 2/2010, actualmente vigente, proclama que sus contenidos “se interpretarán en el modo más favorable para la protección y eficacia de los derechos fundamentales de la mujer que solicita la intervención, en particular, su derecho al libre desarrollo de la personalidad, a la vida, a la integridad física y moral, a la intimidad, a la libertad ideológica y a la no discriminación”. Exige que la IVE se realice por “un médico especialista o bajo su dirección”, en dispositivos públicos o privados acreditados y que se lleve a cabo con el consentimiento expreso y por escrito de la mujer embarazada. Tras la entrada en vigor en septiembre de 2015 de la Ley Orgánica 11/2015, de 21 de septiembre, para reforzar la protección de las menores y mujeres con capacidad modificada judicialmente en la interrupción voluntaria del embarazo, la IVE en menores de edad requerirá siempre, además de su manifestación de voluntad, el consentimiento expreso de sus representantes legales. Si existieran conflictos acerca o discrepancias entre la menor y sus representantes legales, se resolverán de conformidad con lo dispuesto en el Código Civil (esto es, con intervención judicial).

Si la mujer tuviera limitada la capacidad de obrar de modo que no pudiera otorgar consentimiento, según lo indicado en la ley anteriormente citada, además de que exprese su voluntad de someterse a la IVE, es también necesario el consentimiento expreso de su representante legal, según lo dispuesto en el Art 9.5 de la Ley 41/2002, Básica Reguladora de la Autonomía del Paciente y de Derechos y Obligaciones en materia de información y documentación clínica (LBRAP).

Dentro de las primeras catorce semanas de gestación será posible la interrupción de la gestación a petición de la embarazada, siendo preciso para ello que se haya informado previamente a la mujer embarazada sobre los derechos, prestaciones y ayudas públicas de apoyo a la maternidad y que haya transcurrido un plazo de al menos tres días, desde que se facilitó esta información hasta la realización de la intervención.

Aunque, como se ha expresado anteriormente, el aborto terapéutico (para preservar la salud de la embarazada) ha quedado muy difuminada por la actual ley, que permite la IVE sin alegación de motivos especiales en las primeras catorce semanas, la norma prevé que se pueda interrumpir el embarazo, hasta la semana veintidós de gestación, si existe un grave riesgo para la vida o la salud de la embarazada. Es requisito para ello que se haya emitido un dictamen previo a la intervención “por un médico o médica especialista distinto del que la practique o dirija” (Art. 15.1). Si la situación fuera de urgencia por riesgo vital para la gestante, podrá procederse a la interrupción sin ese dictamen, en consonancia con lo dispuesto en el Art. 9.2.b de la LBRAP.

La normativa previa preveía un “aborto eugenésico” relacionado con la presencia de malformaciones fetales. La LO 2/2010 también contempla esta posibilidad, que deberá llevarse a cabo antes de que se superen las veintidós semanas de gestación. Como en el caso anterior es preciso un dictamen médico previo que deberá ser emitido “por dos médicos especialistas distintos del que la practique o dirija”.

También se prevé que se pueda interrumpir el embarazo si se detectan anomalías fetales incompatibles con la vida, aunque en este caso no se establece un límite

temporal. Para ello es necesario un dictamen previo emitido “por un médico o médica especialista, distinto del que practique la intervención”. Igualmente, podrá interrumpirse la gestación si se detecta en el feto “una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico”, pero será necesaria la confirmación por parte de un comité clínico formado por “un equipo pluridisciplinar integrado por dos médicos especialistas en ginecología y obstetricia o expertos en diagnóstico prenatal y un pediatra”. La LO 2/2010 establece que la mujer podrá elegir uno de estos especialistas. En cada Comunidad Autónoma debe existir al menos un comité clínico en un centro de la red sanitaria pública. Tras la confirmación del diagnóstico por el comité, la mujer decidirá sobre la intervención.

Toda mujer que exprese su intención de someterse a una IVE recibirán, según dispone la LO 2/2010, “información sobre los distintos métodos de interrupción del embarazo, las condiciones para la interrupción previstas en la citada Ley, los centros públicos y acreditados a los que se pueda dirigir y los trámites para acceder a la prestación, así como las condiciones para su cobertura por el servicio público de salud correspondiente”. Cuando decidan la interrupción dentro de las catorce primeras semanas de gestación se les facilitará un sobre cerrado con información acerca de las ayudas públicas disponibles para las mujeres embarazadas y la cobertura sanitaria durante el embarazo y el parto, los derechos laborales vinculados al embarazo y a la maternidad; las prestaciones y ayudas públicas para el cuidado y atención de los hijos e hijas; los beneficios fiscales y demás información relevante sobre incentivos y ayudas al nacimiento, datos sobre los centros disponibles para recibir información adecuada sobre anticoncepción y sexo seguro y datos sobre los centros en los que la mujer pueda recibir voluntariamente asesoramiento antes y después de la interrupción del embarazo.

Si la IVE viene fundamentada por la existencia de un riesgo de graves anomalías en el feto, se facilitará además a la mujer información por escrito sobre los derechos, prestaciones y ayudas públicas existentes de apoyo a la autonomía de las personas con alguna discapacidad, así como la red de organizaciones sociales de asistencia social a estas personas.

Y en todos los supuestos, y con anterioridad a la prestación del consentimiento, se deberá informar a la mujer según lo dispuesto en la LBRAP, y específicamente sobre las consecuencias médicas, psicológicas y sociales de la prosecución del embarazo o de la interrupción del mismo. La información deberá ser siempre “clara, objetiva y comprensible”, y si la mujer tuviera alguna forma de discapacidad, deberá recibirla “en formatos y medios accesibles, adecuados a sus necesidades”. Asimismo, la información contenida en toda la documentación prevista por la LO 2/2010 podrá facilitarse también verbalmente, si la mujer lo solicita.

Por lo tanto, una mujer que se quede embarazada mientras está en tratamiento con psicofármacos o que pudiera precisarlos durante la gestación, podría interrumpir el embarazo:

- Antes de la semana catorce, sin ningún requisito
- Antes de cumplirse la semana veintidós si existe grave riesgo para la vida o la salud de la embarazada, con el requisito de informe médico. Si se produce una urgencia por riesgo vital para la gestante no será necesario el informe.

- Antes de cumplirse la semana 22, si se detectan malformaciones en el feto. En este sentido, en algunos protocolos de tratamiento con eutimizantes se recomienda la realización de ecocardiogramas fetales en embarazos con exposición a litio en momentos que posibilitarían la toma de decisión con arreglo a la ley gestación (Yonkers y cols., 2004; Galbally y cols., 2010).
- Sin previsión de plazos, si se detectan “anomalías fetales incompatibles con la vida”, y si se detecta en el feto “una enfermedad extremadamente grave e incurable en el momento del diagnóstico”, pero en este último caso, mediando dictamen de un comité clínico.

Asimismo, y como se ha comentado, es esencial la información y el consentimiento de la paciente o de su representante, por lo que los terapeutas deberán esforzarse por conocer debidamente las indicaciones de IVE, los límites marcados por la ley, las técnicas empleadas, y las previsiones legales para la ayuda a la maternidad o a la discapacidad, y transmitir las de forma adecuada y comprensible.

### 13.3. CAPACIDAD PARENTAL

La valoración de esta capacidad no es clínica, sino pericial, por lo que no debería recaer en el profesional que atienda a la paciente. Existe un abundante cuerpo teórico al respecto, así como instrumentos que pueden guiar para realizarla (Ostler, 2008). Algunos elementos que pueden orientar en esta evaluación, según Nairn y Morrison (2000), son una actitud positiva hacia el embarazo, una adecuada preparación del nacimiento y de los enseres del bebé, la existencia de modelos adecuados de rol parental, si existe una enfermedad mental, insight respecto de la enfermedad y conciencia de necesidad de tratamiento, capacidad para reconocer el efecto de la enfermedad materna en el bebé, capacidad para buscar ayuda en caso de que sea necesaria, diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad mental de la madre, cumplimiento de las indicaciones recibidas en relación con el cuidado pre y postnatal y un buen apoyo familiar y social.

### 13.4. ESTERILIZACIÓN

El Art. 149 del Código Penal castiga la producción de la “pérdida o la inutilidad de un órgano o miembro principal, o de un sentido, la impotencia, la esterilidad”. La mutilación genital “en cualquiera de sus manifestaciones” está especialmente castigada. Por lo tanto, la esterilización de una persona capaz debe realizarse con su consentimiento. Cuando se obtenga este “viciadamente, o mediante precio o recompensa, o el otorgante sea menor de edad o carezca absolutamente de aptitud para prestarlo”, no será válido (Art. 156). Asimismo, el citado Art. 149 establece también que cuando la persona sometida a esterilización es menor o tiene una “discapacidad necesitada de especial protección” (es decir, no está capacitada para consentir), se prevé la pena de inhabilitación especial para el ejercicio de la patria potestad, tutela, curatela, guarda o acogimiento. En otros términos, ni padres ni tutores, ni guardadores de hecho tienen la potestad de determinar la esterilización.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

En el caso de las personas que en la última redacción, de 2015, del Código Penal, “de forma permanente no puedan prestar en modo alguno el consentimiento” será necesaria autorización judicial en la medida que se produce “grave conflicto de bienes jurídicos protegidos” (la integridad física y funcional y la preservación de sus intereses a través del bloqueo de la capacidad reproductiva). De forma más precisa, según lo establecido por la Disposición Adicional Primera de la Ley Orgánica 1/2015, de 30 de marzo, por la que se modifica la Ley Orgánica 10/1995, de 23 de noviembre, del Código Penal, en el supuesto de que la paciente tenga una afectación permanente de la capacidad de consentir, y tuviera ya modificada la capacidad de obrar, será necesaria la propuesta de su representante legal, y el Juez deberá oír el dictamen de dos especialistas (no se especifica que deban ser psiquiatras, y por analogía podrían ser psicólogos clínicos o médicos de otras especialidades), y al Ministerio Fiscal, y examinar posteriormente a la mujer. Si la paciente no tuviera ya modificada la capacidad de obrar sería necesario un procedimiento previo en este sentido, en el cual podría considerarse de salida la esterilización. Y en todo caso, las pacientes que puedan prestar consentimiento, deberán consentir la esterilización.

### 13.5. CONCLUSIONES

El embarazo no conlleva necesariamente un riesgo para la salud física o mental de la madre, y de la misma manera la exposición a psicofármacos durante el mismo no entraña obligatoriamente complicaciones para la embarazada o para el feto. Igualmente, la presencia de una enfermedad mental en modo alguno ha de considerarse sin valoración individual una limitación para ejercer una parentalidad responsable, cuidadosa y afectiva. Es por ello necesario que los clínicos conozcan las previsiones legales en torno a estos aspectos. Pero también deberán esforzarse por constituirse en sí mismos el apoyo necesario para que sus pacientes embarazadas obtengan la ayuda, orientación y solidaridad necesarias para tomar las decisiones más prudentes y adecuadas en cada caso.

### 13.6. Bibliografía

- Galbally M, Snellen M, Walker S y cols. *Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care. Aust NZ J Psychiatry.* 2010; 44: 99-108.
- Nair S, Morrison MF. *The evaluation of maternal competency. Psychosomatics.* 2000. Nov; 41: 523-30.
- Ostler T. *Assessment of parenting competency in mothers with mental illness. Baltimore: Brookes, 2008.*
- Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z y cols. *Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. Am J Psychiatry.* 2004; 161: 608-20.

## Sección IV

### USO DE LA TERAPIA ELECTROCONVULSIVA EN EL EMBARAZO

### CAPÍTULO 14

#### La TEC y el tratamiento de la embarazada

##### 14.1. INTRODUCCIÓN

La impresión generalizada entre los autores que han revisado su uso es que la TEC es una alternativa para el tratamiento de los trastornos mentales durante el embarazo. Así, por ejemplo se ha asegurado que es eficaz y segura en el TAB (Vieta, 1999; Padín, 2002) y en otras patologías, tanto afectivas como psicóticas (Bulbul y cols., 2013; Bulut y cols., 2013; Spodniaková y cols., 2015) y en pacientes con riesgo suicida (Ray-Griffith, y cols., 2016). La APA (American Psychiatric Association, 2001), ha establecido que la TEC puede emplearse en el tratamiento primario de la depresión y la manía en los tres trimestres del embarazo. La valoración sobre la técnica, evidentemente, se basa en la experiencia en casos clínicos o en revisiones de los mismos, ya que no se ha realizado ningún ensayo clínico para evaluar la TEC en el tratamiento de ninguna patología psiquiátrica durante el embarazo.

En un amplio estudio, Miller (1994) revisó 300 casos publicados a lo largo de 50 años (1942-1991), y encontró un 9,3% de complicaciones, tanto fetales (arritmias cardíacas, nacimiento pretérmino, abortos, mortinatos, muerte perinatal, distrés respiratorio del recién nacido y malformaciones), como maternas (sangrado vaginal, contracciones uterinas, dolor abdominal). Sin embargo, no puede asegurarse en absoluto que todos estos efectos guarden una relación directa con el tratamiento, siendo solo plausible la vinculación con la TEC de los efectos adversos que pueden tener una relación clara con el mecanismo de acción de la técnica. Más tarde, Anderson y Reti (2009) ampliaron el estudio analizando 339 casos publicados entre 1942 y 2007, y no encontraron ningún caso de malformaciones y solo una muerte fetal, que relacionaron con un status epiléptico post-TEC en la madre. Es de destacar que en un análisis histórico secuencial de la bibliografía sobre el uso de TEC para tratar trastornos depresivos en el embarazo, agrupando las comunicaciones sobre casos realizadas entre 1946 y 2012 en cuatro periodos de duración similar, Schönfeldt-Lecuona y cols. (2013) observaron un descenso de los efectos adversos en la última etapa analizada, lo que sugiere que la TEC se ha ido convirtiendo en un procedimiento más seguro en el embarazo gracias a la experiencia acumulada y a la mejora de propia técnica y de las condiciones de seguridad en que se administra. La Tabla 14.1 resume los resultados adversos que han sido atribuidos a la técnica en diversos estudios sobre la aplicación de TEC en el embarazo:

TABLA 14.1: POSIBLES EFECTOS ADVERSOS DE LA TEC EN EL EMBARAZO

Sobre la madre	Sobre el feto
Sangrado vaginal	Arritmias
Contracciones uterinas	Parto pretérmino
Dolor abdominal	Muerte perinatal
Aspiraciones	Distrés respiratorio del recién nacido

## 14.2. PRECAUCIONES ESPECIALES

Para la madre, a partir del segundo trimestre, el riesgo más significativo es la aspiración. Se relaciona con una disminución de la presión del esfínter esofágico inferior y con la mayor acidez gástrica propias que se producen a medida que avanza el embarazo (Lovas y cols., 2011). Se pueden utilizar para mitigar el riesgo productos sobre cuya seguridad en el embarazo existen datos fehacientes, como los inhibidores de la bomba de protones (Matok y cols., 2012), la ranitidina intravenosa (Matok y cols., 2010) o la metoclopramida (Matok y cols., 2009). También se ha propuesto la neutralización del pH gástrico mediante la administración oral de citrato de sodio previamente a la anestesia (Folk y cols., 2000).

En el tercer trimestre es preciso garantizar una vía aérea permeable ante el aumento de peso y el edema, e igualmente, ante el riesgo de compresión aortocava en el decúbito (con reducción del flujo placentario) se recomienda una especial monitorización y colocar a la madre lateralizada hacia la izquierda (Walker y Swartz, 1994).

Una consecuencia habitual de la TEC es la aparición de contracciones uterinas, con riesgo de parto prematuro o desprendimiento de placenta (Impastato y cols., 1964), lo que se ha planteado podría deberse a liberación de oxitocina durante la TEC (Whalley y Rosie, 1982), además de a la acción directa de la técnica, a pesar de que no ha podido demostrarse una implicación de esta hormona en la acción terapéutica de la TEC (Devanand y cols., 1998). En al menos un caso se ha comunicado la aparición tardía (10 horas tras la sesión) de las contracciones uterinas (Perisidou y cols., 2010), lo que puede ser un grave problema en TEC ambulatoria o si precipita un parto prematuro. La relativa incertidumbre del efecto de las convulsiones sobre el feto y el útero hace que pueda ser prudente evitar algunas medidas clásicas para potenciar la acción convulsivante de la TEC (utilización de cafeína, hiperventilación).

Por otra parte, la aplicación de corriente puede dar lugar a una bradicardia fetal a través de la estimulación parasimpática, con posibilidad incluso de asistolia, pero tras la sesión se produce una activación simpática con taquicardia e hipertensión. Estos cambios neurovegetativos pueden acarrear complicaciones anóxicas para el feto por mecanismos fisiológicamente contrapuestos (bradicardia parasimpática y vasoconstricción simpática), por lo que es necesario monitorizar al feto antes y después de la

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

anestesia (Vermersch y cols., 2013). También se han descrito espasmos fetales tras la aplicación de la TEC en diversas fases del embarazo (entre las semanas 10<sup>a</sup> y 28<sup>a</sup>), sin consecuencias obstétricas ni aparente afectación del desarrollo postnatal, aunque el periodo de seguimiento de los niños en ningún caso superó los tres años (Halmo y cols., 2014).

### 14.3. MEDICACIÓN CONCOMITANTE

Aunque los anestésicos atraviesan la placenta y la barrera hematoencefálica fetal, no representan un grave riesgo por la brevedad de la exposición. Se recomiendan los barbitúricos aunque hay experiencias favorables con propofol (Prieto Martín y cols., 2006). En relación con este último fármaco, se ha descrito una reducción de la duración de la convulsión, con una menor bradicardia fetal (De Asis, 2013).

La succinil colina apenas atraviesa la placenta, con lo que los riesgos para el feto son mínimos, mientras que con la atropina sucede exactamente lo contrario, por lo que se suele recomendar, donde esté disponible, el glicopirrolato (Ramanathan, 1988). En España está disponible el suxametonio, que se metaboliza a succinilcolina y que tampoco atraviesa sustancialmente la placenta, llegando incluso a cuestionarse que realmente lo haga (Pacifici y Nottoli, 1995). En embarazadas se ha descrito una mayor duración del bloqueo neuromuscular con este agente (Weissman y Ehrenwerth, 1983), por lo que habría que tener un especial control de la función respiratoria.

Deben limitarse al máximo los psicofármacos con efecto colateral anticolinérgico para reducir el riesgo de relajación del esfínter gastroesofágico y con ello, de aspiración.

En el caso de que se decida un tratamiento combinado de TEC y psicofármacos deben tenerse en cuenta los perfiles de toxicidad de estos últimos, tanto para la embarazada como para el feto, evitando, por lo anteriormente expuesto, los productos con una acción anticolinérgica intensa, los que conlleven un riesgo teratogénico o de complicaciones fetales importante y, lógicamente, los que puedan potenciar o inhibir las convulsiones inducidas por la TEC.

### 14.4. TEC Y LACTANCIA

La TEC puede emplearse con seguridad durante la lactancia, tomando en todo caso la precaución de que las tomas se distancien de la sesión para minimizar el efecto de anestésicos, miorrelajantes y anticolinérgicos sobre el lactante (Rabheru, 2001). Si se utiliza conjuntamente con psicofármacos deberán tenerse en cuenta los efectos de estos productos sobre el lactante.

### 14.5. RECOMENDACIONES

Diversos autores (American Psychiatric Association, 2001; Bhatia y cols., 2003; De Battista y cols., 1999; Miller, 1994; Prieto Martín y cols., 2006; Rabheru, 2001; Spodniaková y cols., 2015; Walker y Swartz, 1994) han formulado recomendaciones que se sintetizan en la Tabla 14.2.

**TABLA 14.2: RECOMENDACIONES PARA LA PRÁCTICA DE LA TEC DURANTE EL EMBARAZO**

- Consulta obstétrica previa
- La TEC deberá aplicarse en un centro que disponga de servicio de Obstetricia
- Monitorización cardíaca fetal antes y después de cada sesión
- Ecografía detallada si la TEC se realiza entre las 18 y 22 semanas del embarazo
- Inclinar el tronco de la paciente hacia la izquierda a partir de las 20 semanas
- Vía aérea permeable: Oxigenación adecuada, presión sobre cricoides, intubación en tercer trimestre
- Hidratación no glucosada para no forzar diuresis
- Antiácidos o protectores gástricos
- Monitorización de las contracciones uterinas
- Anestésicos: preferentemente barbitúricos de vida corta; también es útil el propofol
- Relajantes musculares: Suxametonio
- Anticolinérgicos: retirar la medicación superflua. Mejor glicopirrolato (no comercializado en España) que atropina
- Evitar hiperventilación (puede aumentar la duración de la convulsión y los efectos de la misma sobre las contracciones uterinas)

## 14.6. CONCLUSIONES

La experiencia acumulada en torno al uso de la TEC en el embarazo sugiere que es una técnica eficaz y segura en el tratamiento de los trastornos afectivos y de otras patologías psiquiátricas. No se ha podido demostrar ninguna teratogenia, aunque sí pueden darse efectos adversos potencialmente graves en relación con el mecanismo de acción de la técnica. Por este motivo es imprescindible prever las complicaciones posibles y desarrollar una adecuada coordinación con un servicio de Obstetricia.

## 14.7. Bibliografía

- APA: American Psychiatric Association. Committee on Electroconvulsive Therapy. *The practice of electroconvulsive therapy, recommendations for treatment, training, and privileging: a task force report of the American Psychiatric Association, 2nd ed.* Washington (DC): American Psychiatric Association, 2001.
- Bhatia SC, Baldwin SA, Bhatia SK. *Electroconvulsive therapy during the third trimester of pregnancy.* J ECT. 1999; 15: 270-4.
- Bulut M, Bez Y, Kaya MC y cols. *Electroconvulsive therapy for mood disorders in pregnancy.* J ECT. 2013; 29: e19-20.
- De Asis SJ, Helgeson L, Ostroff R. *The use of propofol to prevent fetal deceleration during electroconvulsive therapy treatment.* J ECT. 2013; 29: e57-8.
- DeBattista C, Cochran M, Barry JJ y cols. *Fetal heart rate decelerations during ECT-induced seizures: is it important?* Acta Anaesthesiol Scand. 2003; 47: 101-3.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- Devanand DP, Lisanby S, Lo ES y cols. *Effects of electroconvulsive therapy on plasma vasopressin and oxytocin.* *Biol Psychiatry.* 1998; 44: 610-6.
- Folk JW, Kellner CH, Beale MD y cols. *Anesthesia for electroconvulsive therapy: a review.* *J ECT.* 2000; 16: 157-70.
- Forssman H. *Follow-up study of sixteen children whose mothers were given electric convulsive therapy during gestation.* *Acta Psychiatr Neurol Scand.* 1955; 30: 437-41.
- Halmo M, Spodniaková B, Nosá-ová P. *Fetal spasms after the administration of electroconvulsive therapy in pregnancy: our experience.* *J ECT.* 2014; 30: e24-6.
- Impastato DJ, Gabriel AR, Lardara HH. *Electric and insulin drug therapy during pregnancy.* *Dis Nerve Syst.* 1964; 25: 542-6.
- Lovas A, Almos PZ, Peto Z y cols. *Anesthesia for electroconvulsive therapy in early pregnancy.* *J ECT.* 2011; 27: 328-30.
- Matok I, Gorodischer R, Koren G y cols. *The safety of metoclopramide use in the first trimester of pregnancy.* *N Engl J Med.* 2009; 360: 2528-35.
- Matok I, Gorodischer R, Koren G y cols. *The safety of H(2)-blockers use during pregnancy.* *J Clin Pharmacol.* 2010; 50: 81-7.
- Matok I, Levy A, Wiznitzer A y cols. *The safety of fetal exposure to proton-pump inhibitors during pregnancy.* *Dig Dis Sci.* 2012; 57: 699-705.
- Miller LJ. *Use of electroconvulsive therapy during pregnancy.* *Hosp Community Psychiatry.* 1994; 45: 444-50.
- Pacifici GM, Nottoli R. *Placental transfer of drugs administered to the mother.* *Clin Pharmacokinet.* 1995; 28: 235-69.
- Padín Calo JJ. *Utilización de psicofármacos en la gestación.* En: *Utilización de psicofármacos en psiquiatría de enlace (M Lozano y JA Ramos, editores).* 51-75. Masson: Barcelona, 2002.
- Pesiridou A, Baquero G, Cristancho P y cols. *A case of delayed onset of threatened premature labor in association with electroconvulsive therapy in the third trimester of pregnancy.* *J ECT.* 2010; 26: 228-30.
- Prieto RM, Palomero MA, De Miguel P y cols. *Terapia electroconvulsiva en el tercer trimestre de la gestación. A propósito de un caso.* *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2006; 53: 653-6.
- Rabheru K. *The use of electroconvulsive therapy in special patient populations.* *Can J Psychiatry.* 2001; 46: 710-9.
- Ramanathan S. *Obstetric anesthesia.* Philadelphia: Lea and Febiger, 1988.
- Ray-Griffith SL, Coker JL, Rabie N y cols. *Pregnancy and Electroconvulsive Therapy: A Multidisciplinary Approach.* *J ECT.* 2016 Jan 19 (published ahead of print).
- Schönfeldt-Lecuona C, Freudemann RW, Klink S y cols. *P 121. Systematic review of ECT in major depressive disorder and bipolar depression during pregnancy.* *Clin Neurophysiology.* 2013; 124: e122.
- Spodniaková B, Halmo M, Nosá-ová P. *Electroconvulsive therapy in pregnancy - A review.* *J Obstet Gynaecol.* 2015; 35: 659-62.
- Vermersch C, Smadja S, Amselem O y cols. *Césarienne et sismothérapie concomitante chez une patiente psychotique sévère: à propos d'un cas.* *Ann Fr Anesth Reanim.* 2013; 32: 711-4.
- Vieta Pascual E. *Tratamiento.* En: *Abordaje actual de los trastornos bipolares.* 75-92. Masson. Barcelona. 1999.
- Walker R, Swartz CM. *Electroconvulsive therapy during high-risk pregnancy.* *Gen Hosp Psychiatry.* 1994; 16: 348-53.
- Weissman DB, Ehrenwerth J. *Prolonged neuromuscular blockade in a parturient associated with succinylcholine.* *Anesth Analg.* 1983; 62: 444-6.
- Whalley LJ, Rosie R, Dick H y cols. *Immediate increases in plasma prolactin and neurophysin but not other hormones after electroconvulsive therapy.* *Lancet.* 1982; 2(8307): 1064-8

## Sección V

### TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS PSIQUIÁTRICOS DURANTE EL EMBARAZO: ASPECTOS PRÁCTICOS

### CAPÍTULO 15

#### El tratamiento de los trastornos de ansiedad en el embarazo

##### 15.1. INTRODUCCIÓN

Abordaremos en este capítulo los principales trastornos del espectro de la ansiedad recogidos en las categorías diagnósticas de la CIE-10<sup>a</sup>-OMS (OMS, 1992), en sus epígrafes F40-F49 (Trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos) y F51.0 (Insomnio no orgánico). Esto implica incluir aquí las patologías obsesivo-compulsivas aunque otras clasificaciones, como el reciente DSM-5, las excluyen del grupo de los trastornos por ansiedad (APA, 2014). Emplear diferentes criterios diagnósticos puede tener influencia en las diferentes cifras de prevalencia de los diversos trastornos, pero un repaso a algunos de los trabajos sobre este tipo de datos muestran ya, de por sí, notables diferencias entre los resultados obtenidos por los diferentes autores, sin que creamos que puedan atribuirse las mismas solo a esta decisión (Ross y Mc Lean, 2006; Goodman y cols., 2014).

A pesar de todo, hemos decidido seguir la CIE porque nos parece más adecuada a nuestra práctica diaria que el DSM, pero entendemos que aunque las clasificaciones sirvan para ordenar y orientar la actividad clínica, cada paciente es un caso particular y el médico que le trate será quién deba elegir, en un momento concreto y analizando numerosas variables, cuál es la postura terapéutica preferente a adoptar y que discutirá posteriormente con la paciente. Por tanto, no pretendemos establecer una guía de uso psicofarmacológico basada en las etiquetas diagnósticas, respecto a qué entidad debe tratarse o no tomando solo como referencia el sistema clasificatorio, sea el que sea. Los casos tienen que individualizarse siempre en la Medicina y mucho más aún en las patologías mentales cuando la paciente está embarazada.

Con esto queremos decir, entre otras cosas, que desde un modelo exclusivamente teórico puede suponerse que los trastornos adaptativos en la embarazada sean susceptibles de tratamiento con psicoterapia antes que con psicofármacos pero, en muchas ocasiones, quizá deban aconsejarse también psicofármacos. A modo de ejemplo, una ruptura afectiva, que se correspondería en principio con un “trastorno adaptativo”, puede resultar más compleja de lo que aparenta en principio y conllevar complicaciones como, por ejemplo, un alto riesgo autolítico, por lo que entonces quizás sea necesario plantearse el tratamiento farmacológico. Nos encontramos aquí con un problema frecuente al abordar los trastornos de ansiedad durante el embarazo, que es el de la comorbilidad de los mismos. En este sentido, cabe recordar que en el espectro de la ansiedad y para la población psiquiátrica general se han llegado a describir comorbilidades - fundamentalmente con otros trastornos de ansiedad, trastornos del espectro afectivo y abuso de sustancias - de hasta un 91% en los T. de pánico, un 84% en la Agorafobia, un 78 % en el TOC y un 65% en los TAG (Bousoño y Jiménez, 2005). En cuanto a la comorbilidad de la patología ansiosa durante el embarazo,

una de las más completas y recientes revisiones sobre este tema muestra cifras que alcanzan el 66,7% respecto al Trastorno depresivo mayor, el 36,5% respecto a la asociación de más de dos de las patologías del espectro ansioso o el 41,9% respecto al abuso de alcohol o drogas y ofrece una prevalencia genérica de los trastornos de ansiedad durante el embarazo que oscila entre el 4,4% y el 39%, en función de los estudios revisados (Goodman y cols., 2014).

Si en los estudios de la patología psiquiátrica “mayor” durante el embarazo seguimos teniendo serios problemas respecto a que la metodología empleada en los mismos pueda aportarnos datos adecuados para extraer recomendaciones terapéuticas lo más objetivas posibles, esto se hace mucho más manifiesto en las patologías “menores”, como son en principio las del espectro de la ansiedad. De hecho, el citado estudio (Goodman y cols., 2014), parte inicialmente de la revisión de 1166 trabajos sobre la ansiedad en el embarazo de los que, finalmente y por diversos motivos, solo incluyen 57 en su análisis, descartando el resto. Respecto a los tratamientos, en ninguno de ellos se encuentra un diseño controlado y randomizado (lo más aproximado que observan es un estudio abierto, en un grupo de terapia cognitivo-conductual en pacientes con fobia a la sangre/inyecciones), lo que da idea de las enormes dificultades a las que nos estamos refiriendo.

Además, muchas veces es necesario usar fármacos en las gestantes afectas de ansiedad, entre otras cosas porque no todos los servicios psiquiátricos públicos disponen de recursos de psicoterapia que puedan atender de una manera razonable a estas pacientes, ni todas las madres embarazadas tienen recursos económicos para costearlos en el sector privado. Y por otro lado, no siempre la psicoterapia, por sí sola, es suficiente para paliar los síntomas de la gestante. Incluso ahondando en esta última cuestión, quizás sepamos que técnicas de psicoterapia son más o menos eficaces en la población psiquiátrica general, pero sabemos muy poco, dada la escasez de estudios - mucho mayor que los referentes a los psicofármacos - respecto a cuál sería la extrapolación de estas técnicas a las pacientes embarazadas. Aunque hay autores que dan por supuesta la similar eficacia de la psicoterapia, frente a la farmacoterapia, en el tratamiento de los trastornos de ansiedad en la población general y por ello la aconsejan como técnica de primera elección en el embarazo (Campagne, 2007), es evidente que no existe todavía información suficiente, derivada de estudios controlados, que permita realizar tales recomendaciones con objetividad (Einarson y cols., 2007).

Por otro lado, son parcialmente conocidas algunas consecuencias de dejar evolucionar una enfermedad mental a su libre evolución durante el embarazo, habiéndose descrito que la exposición fetal a una alta ansiedad materna puede tener importantes repercusiones sobre el feto, además de alteraciones conductuales del RN observadas en el momento del parto. La ansiedad en gestantes ha sido asociada con un retardo en el desarrollo mental del RN y a un incremento del riesgo de desarrollar problemas conductuales y emocionales, al margen de que la presencia de sintomatología ansiosa durante el embarazo parece ser un factor predisponente a la depresión postparto (Newport y cols., 2006; Raphael y cols., 2008; Franco y cols., 2008). Por tanto, no se trata de negar, sistemáticamente, el uso de psicofármacos en estos trastornos. Como ya hemos señalado repetidas veces, habrá que usarlos cuando los beneficios superen a los riesgos. Y no nos olvidemos de una cosa muy importante: el dintel del

sufrimiento psíquico de una patología aparentemente “menor”- sea por los rasgos de personalidad o por otros motivos subyacentes - lo marcan fundamentalmente la propia paciente y/o sus familiares. En síntesis, habrá que explicarles las ventajas e inconvenientes de medicar frente a no hacerlo pero, en paralelo, habrá que dejar que se expresen y que sean ellos quienes tomen la última decisión. Insistimos que, en cada caso, debe personalizarse el tratamiento.

### 15.2. TRASTORNO DE ANGUSTIA (CRISIS DE PÁNICO) Y AGORABOFIA

La prevalencia del T. de pánico durante el embarazo se ha estimado entre el 0,2% y el 5,2%, mientras que para la Agorafobia (con o sin historia de crisis de pánico) se cifra entre el 0,9% y el 17,2%. Asimismo, se considera que las cifras de debut de las crisis de pánico entre madres gestantes está entre el 3% y el 53,8% (Goodman y cols., 2014), por lo que no es extraño encontrar el desarrollo de esta patología durante el embarazo y algunos autores consideran que durante esta etapa ciertos factores podrían actuar como precipitantes de una crisis de angustia, entre ellos la respiración superficial y taquipneíca de la embarazada, junto a un nivel elevado de estrés y la privación parcial del sueño, por interrupciones frecuentes del dormir (Maldonado-Durán y Lartigue, 2008).

La actitud terapéutica inicial respecto a estos procesos será similar a lo largo de todo este capítulo. Es decir, si el cuadro no es grave o la paciente no desea tratamiento psicofarmacológico, la opción es empezar con psicoterapia y evitar los psicofármacos, especialmente las BDZs, durante el primer trimestre. Todo ello, insistimos, siempre que la misma se pueda ofertar y la paciente sea candidata a la misma, siendo preciso reevaluar periódicamente que el procedimiento esté resultando eficaz. A pesar de la escasez de estudios controlados de dichas técnicas en pacientes embarazadas, parece que las más recomendables son las de orientación cognitivo conductual (Hollander y Simeon, 2004).

Si lo que predomina sintomatológicamente no son las crisis de pánico sino que es la Agorafobia, cabe suponer que se trataría, en la mayoría de los casos, de una enfermedad de larga evolución previa. Dentro de las técnicas de psicoterapia, parece que las técnicas cognitivo conductuales -y específicamente la de “exposición a la situación”-, han sido consideradas las más eficaces para el componente agorafóbico (Hollander y Simeon, 2004). En general, estas psicoterapias duran entre 3-6 meses, e incluyen procedimientos psicoeducativos, así como técnicas para disminuir el riesgo de crisis y también procedimientos cognitivos y de exposición gradual a las situaciones fóbicas (Maldonado-Durán y Lartigue, 2008).

Dentro de los psicofármacos y si se trata de una paciente con una recaída de un cuadro crónico, o se prevé que el tratamiento va a ser durante largo tiempo, debería plantearse el uso de ISRS. Y aunque tradicionalmente se ha venido señalado que el uso conjunto de estos fármacos con las BDZs incrementan los riesgos fetales (Chisolm y Payne, 2016), otros autores no encuentran un incremento de malformaciones severas cuando se usan asociados los dos grupos, después de un estudio pormenorizado que incluyó la búsqueda de defectos cardíacos en el feto (Reis y Källén, 2013). A pesar de que casi todos los fármacos del grupo ISRS están autorizados en el tratamiento del

trastorno de angustia, quizá debería pensarse en la sertralina o el citalopram como primera elección y evitar la paroxetina en el primer trimestre, a tenor de lo descrito recientemente (Reefhuis y cols., 2015; Larsen y cols., 2015; Bérard y cols., 2015). También por la experiencia del tratamiento de la agorafobia con psicofármacos (Hollander y Simeon, 2004), parece desprenderse que la primera elección sería la sertralina, seguida del citalopram y el escitalopram. Si no hay respuesta, una alternativa sería el uso de los ADHC, especialmente la clomipramina o imipramina (Chisolm y Payne, 2016).

Sin embargo, el aparente incremento del riesgo de HPPRN cuando los ISRS se usan a partir de la semana 20 de gestación, obliga a un cuidadoso análisis riesgo-beneficio de su uso en este período, aunque recientemente este riesgo ha sido cuestionado, porque unos estudios sí encuentran esta asociación y otros no lo hacen (Byatt y cols., 2012; Chisolm y Payne, 2016). Asimismo, debe tenerse especial precaución y vigilancia para evitar el desarrollo de síndrome de discontinuación (SDI) en el RN, más común si no se suspenden los ISRS antes del parto (Sanz y cols., 2005).

Junto a los ADs es muy probable que haya que recurrir al uso de BZDs (lorazepam preferentemente) durante el menor tiempo posible si se trata del primer trimestre, ya que, en nuestra experiencia, si las crisis son de tal intensidad que el paciente precisa medicarse, es casi imposible controlarlas hasta que hagan efecto los ISRS.

Respecto a los ISRSN, el fármaco sobre el que se dispone de más información es la venlafaxina, pero hay menos experiencia sobre su uso en el embarazo que con los ISRS y el riesgo que presenta de favorecer el desarrollo de HTA, en población general, obliga a extremar la precaución y los controles sobre este parámetro.

### 15.3. FOBIA SOCIAL

La prevalencia de la fobia social durante el embarazo se ha cifrado recientemente entre el 0,4% y el 6,4% (Goodman y cols., 2014). Dado que, habitualmente, suele ser un trastorno crónico, lo lógico sería pensar en terapias de orientación cognitivo-conductual como primera línea de tratamiento, de precisarse alguna. En caso de ofertarse la terapia psicofarmacológica abogaríamos en primer lugar, lógicamente, por el uso de los ADs ISRS autorizados en España para el tratamiento de la fobia social, que, salvo error por nuestra parte, son más bien escasos (la sertralina, el escitalopram, la paroxetina y la venlafaxina retard). También se debe valorar el uso puntual o no de BZDs, de acuerdo a las recomendaciones realizadas en el capítulo correspondiente a las mismas (ver capítulo 6). En todo caso, de los ADs señalados y aunque esté aprobada, muy estudiada para esta patología y resulte eficaz, sería preferible evitar el uso de la paroxetina, dadas las controversias actuales sobre este fármaco en el embarazo, como ya se ha señalado (Reefhuis y cols., 2015; Larsen y cols., 2015; Bérard y cols., 2015). Y a priori es más razonable el uso de sertralina o del escitalopram que el de la venlafaxina (ni el citalopram, ni curiosamente la venlafaxina de liberación inmediata, están autorizadas en nuestro país para la fobia social), aunque solo sea por la comodidad de manejo de los dos primeros fármacos respecto al otro, la mayor experiencia con sertralina durante el embarazo y el menor riesgo de SDI con

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

sertralina y escitalopram (Pacheco, 2009), aunque también deben tenerse en cuenta las recomendaciones de uso máximo de dosis con escitalopram, hechas por la AEMPS (no está permitido usar más de 20 mg./día). Por otro lado, los estudios controlados de psicofármacos frente a placebo en el tratamiento de la fobia social, en pacientes no embarazadas, han demostrado una mayor eficacia del IMAO fenelzina (no comercializado ya en España, pero tampoco aconsejado en el embarazo), los ISRS y las BZDs, mientras que, aunque eficaces, los RIMA lo son en menor medida y el atenolol y la buspirona - desaparecida ya de nuestro mercado - se han mostrado ineficaces (Blanco y cols., 2004). Otros autores consideran que los ISRS y los ISRSN serían los fármacos de primera elección pero que también el propranolol resultaría muy eficaz en la ansiedad de ejecución, tomándolo a demanda una hora antes de la misma aunque, sin embargo, no sería útil en fobia social generalizada (Hollander y Simeon, 2004). Parece, además, que la experiencia acumulada con el amplio uso del propranolol (sin otros fármacos antihipertensivos asociados) ha mostrado - por el momento - una carencia de efectos teratogénicos y una muy baja frecuencia de efectos secundarios sobre el feto, por lo que su uso, y más si es puntual, se considera razonablemente seguro en el embarazo (Luiz Viana y cols., 2015).

### 15.4. FOBIAS ESPECÍFICAS

La prevalencia de fobias específicas durante el embarazo ha sido estimada entre el 3,2% y el 19,9% (Goodman y cols., 2014). Parece que, dentro del esquema global de los trastornos relacionados con la ansiedad y de una manera general, las fobias específicas serían las patologías más susceptibles de tratamiento psicoterapéutico - especialmente con la terapia de exposición -, frente a la farmacoterapia (Harvey y Rapee, 2004), resultando esto más obvio en las pacientes embarazadas. Al menos habría un tipo de fobia específica sobre las que debería actuarse especialmente en el embarazo, como es la fobia a la sangre/inyecciones, ya que la misma podría tener una especial repercusión sobre la salud del feto y la madre, si las mismas conducen a la evitación de realizarse analíticas y otras pruebas relacionadas con el estímulo fóbico. A este respecto, parece que un avance interesante ha sido la técnica denominada “tensión aplicada”, dentro de la psicoterapia de exposición (Harvey y Rapee, 2004).

Respecto a los psicofármacos, dado que no han mostrado resultados satisfactorios en el tratamiento de esta patología en la población general (Hollander y Simeon, 2004; Harvey y Rapee, 2004), deberían evitarse en el embarazo, usándose solamente si el cuadro es grave y la conducta de evitación peligrosa para el feto o la madre, con un uso puntual y sintomático de BZDs (preferiblemente el lorazepam), unos 45 minutos antes de la exposición al estímulo fóbico, si este pudiera preverse.

### 15.5. TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (TAG)

Como señalábamos antes, el empleo de diferentes criterios diagnósticos puede inducir a errores a la hora de considerar la prevalencia del TAG en el embarazo, que ha sido estimada entre el 0% y el 10,5% (Goodman y cols., 2014). Si usamos el DSM

y aplicando tanto los criterios diagnósticos clínicos como los de investigación, no podría diagnosticarse un TAG “de inicio” en el embarazo hasta el tercer trimestre del mismo. Esto es debido a que en el DSM se establece que los síntomas deben estar presentes durante al menos 6 meses, por lo que suponiendo que la sintomatología se inicie el primer día que la paciente conoce su embarazo, deben pasar seis meses manteniéndose los síntomas hasta poder efectuar el diagnóstico. Esto no sucede con los criterios clínicos de la CIE-10<sup>a</sup> - pero sí con los de investigación. No obstante, hemos señalado al principio del capítulo que nos guiaremos por los criterios clínicos de la CIE, por lo que para establecer el diagnóstico de TAG durante el embarazo solo se precisaría que la gestante tuviese “...síntomas de ansiedad la mayor parte de los días durante al menos varias semanas seguidas...” , dejando la interpretación de cuántas semanas son necesarias a criterio del médico. Sin embargo, el empleo de unos criterios u otros podría ser uno de los motivos que sesgue las diferentes cifras sobre la frecuencia del TAG en el embarazo.

Respecto al tratamiento del TAG y dado el criterio general de intentar evitar la medicación psicotrópica especialmente durante el primer trimestre, las primeras opciones a probar son, lógicamente, las alternativas psicoterapéuticas. Dentro de estas, parece que lo más recomendable y eficaz en el corto plazo que supone un embarazo serían las de corte cognitivo conductista y, específicamente, las técnicas de exposición, reestructuración cognitiva, reentrenamiento de la respiración y las técnicas de relajación (Hollander y Simeon, 2004). Pero, cuando la ansiedad no se puede aliviar de una manera razonable con estas técnicas, o bien por el motivo que sea, no es posible usar las mismas, sería lógico plantearse el uso de psicofármacos.

Entre los psicofármacos, las BZDs se mantienen como la primera opción, al menos en el corto plazo, debiendo observarse las reglas generales de uso de las mismas en el embarazo que se exponen principalmente en el capítulo 6.

Dentro de los AD, y con la idea de un tratamiento a más largo plazo, debe considerarse, en primer lugar, cuáles de ellos tienen autorización en nuestro país para el tratamiento del TAG. Entre los ISRS/ISRSN, actualmente están autorizados paroxetina, la venlafaxina retard (aunque, curiosamente y como pasaba en la fobia social, la venlafaxina de liberación inmediata no tiene dicha autorización), la duloxetina y el escitalopram. Respecto a la paroxetina, dado lo controvertido de su uso en el embarazo, entendemos que sería la última opción a usar. Entre las tres restantes, nos parece menos problemático el manejo del escitalopram en el embarazo que el de la venlafaxina, aunque ambos fármacos tendrían eficacia demostrada en el tratamiento del TAG (Hoge y cols., 2005). La duloxetina cuenta con menos información sobre su uso en el embarazo, si bien hasta la fecha no parece haber mostrado problemas relevantes (Hoog y cols., 2013).

Podría también utilizarse la sertralina, que - de novo - sería el AD más aconsejable, pero siempre teniendo en cuenta que se trataría de un uso fuera de ficha técnica con las consideraciones que están establecidas para dicho uso (Medrano y cols., 2009).

En última instancia, y si ninguna estrategia previa ha dado un resultado satisfactorio, debería recurrirse a los ADs ADHC (García y cols., 2012), con las limitaciones de uso que implican (Tabla 15.2).

Finalmente, cabe señalar que, aunque a priori parecería lo más aconsejable, sorprendentemente no hay suficientes estudios que analicen las ventajas de la aplicación combinada de psicoterapia y psicofarmacoterapia en el TAG siquiera en pacientes no embarazadas (Hollander y Simeon, 2004), por lo que no existe aún “evidencia científica” para recomendar sistemáticamente dicha asociación en el embarazo.

### 15.6. TRASTORNO OBSESIVO-COMPULSIVO (TOC)

El embarazo y el puerperio son momentos vitales que favorecen la aparición o el agravamiento del TOC, estimándose que debuta en el embarazo y en el postparto en el 2% y en el 7% respectivamente, pero se exacerba - en el embarazo y en el postparto - entre el 8% y el 50% de las pacientes previamente diagnosticadas (García y cols., 2012). Otros autores recogen cifras de debut durante el embarazo entre el 5,7% y el 39%, con unas cifras de prevalencia entre el 0% y el 5,2% (Goodman y cols., 2014).

Al igual que cuando el TOC se presenta sin estar embarazada la paciente y siempre que el cuadro sea leve, la terapia conductual debería ser la primera línea de tratamiento (Blanes, 1995; Padín, 2002), pero dadas las cifras de exacerbación y aunque en principio se haya optado por dicha terapia, resulta aconsejable un estrecho seguimiento de la gestante a lo largo de todo el embarazo, a la espera de si debe complementarse la terapia con psicofármacos. No obstante, en cuadros de intensidad moderada a grave, suele ser necesario recurrir de entrada a psicofármacos, al margen de que también es habitual el desarrollo de patología depresiva comórbida.

Si se opta por el uso de fármacos, los más estudiados en el TOC han sido la clomipramina, la fluoxetina y la fluvoxamina. Buttolph y cols. (Buttolph y cols., 2001) refieren que los efectos de la clomipramina sobre el feto desaconsejarían su uso en la gestación. Sin embargo, la reciente revisión de Chisolm y Payne no encuentra problemas relevantes para el uso de este AD (Chisolm y Payne, 2016). Otro tema es que los efectos anticolinérgicos y la ganancia de peso que suele producir no serían algo idóneo durante el embarazo, por lo que para nosotros no sería la primera opción. La fluvoxamina presentaría menos problemas que los ADHC, aunque los datos sobre su uso en embarazo son escasos (Larsen y cols., 2015) y la fluoxetina –que ha sido probablemente el ISRS más usado en la gestación y hasta hace muy poco era uno de los AD de primera elección en el TOC, tanto por su eficacia en dicha patología, como por su perfil de efectos adversos más favorable (Buttolph y cols., 2001)–, comienza a ver limitadas sus recomendaciones a raíz de publicaciones recientes que plantean sus efectos secundarios en el embarazo, aconsejando en su lugar el empleo de sertralina o citalopram (Reefhuis y cols., 2015; Larsen y cols., 2015). No obstante, se precisan más estudios para corroborar los posibles efectos negativos de la fluoxetina en el feto.

A su vez, es muy probable que haya que usar BZDs de manera paralela, dada la latencia de los AD y la presencia de angustia en la gestante, siendo relativamente común que el contenido de los pensamientos obsesivos sea dañar al feto (Buttolph y cols., 2001). Para el uso de las BDZs remitimos al lector al capítulo 6 del texto, donde se expone ampliamente el uso de los mismos.

## 15.7. TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (TPEP)

En función de los trabajos consultados puede encontrarse una prevalencia del TPEP durante el embarazo de hasta el 8% (Loveland y cols. 2004; Ross y Mc Lean, 2006; Goodman y cols., 2014; Yonkers y cols., 2014). Aunque esta patología no parece ser excesivamente frecuente en nuestro medio y tampoco hayamos tenido ocasión de atender pacientes embarazadas con este trastorno, lo hemos incluido por haberse descrito un riesgo cuatro veces mayor de parto prematuro, así como una alta comorbilidad con el trastorno depresivo mayor en mujeres que lo presentan (Yonkers y cols., 2014). Algunos autores que han estudiado a fondo el TPEP consideran que no todo el mundo que lo haya sufrido necesita un tratamiento psicofarmacológico o de psicoterapia, por lo que los objetivos de la terapia deben adaptarse a cada caso concreto. De hecho, en los muy escasos trabajos que hemos encontrado sobre este tema en el embarazo, las mujeres que recibían tratamiento por esta patología no superaba el 13% de la muestra estudiada, incluso una alta proporción de mujeres manifestó no desearlo llevar a cabo (Loveland y cols., 2004). No obstante, otros autores entienden que debe realizarse una asistencia más allá de la inmediata cuando las reacciones psicológicas perturbadoras duran más de 4-6 semanas y/o hay una interferencia grave en el funcionamiento cotidiano de la persona (familia, trabajo, escuela, etc.), y/o la misma se siente desbordada por sus pensamientos, sentimientos o conducta (Echeburúa y cols., 2007). Respecto a los tratamientos, y como es común en los trastornos de ansiedad de manera global, lo primero sería plantearse la posibilidad de psicoterapias. Dentro de estas, parece que las de índole cognitivo-conductual (fundamentalmente las que empleen exposición prolongada o reestructuración cognitiva) o la Desensibilización y Reprocesamiento por Movimientos Oculares (EMDR, en sus siglas en inglés) son las más adecuadas, aunque también parece que han dado resultados positivos diversas técnicas psicodinámicas y la hipnosis (Davidson, 2005; Alderman y cols. 2009). Otras fuentes, como la Guía NICE (NICE, 2005) aconsejan, en caso de necesitarse psicoterapia, un tratamiento centrado en el trauma, con terapia cognitivo-conductual o de EMDR y en el caso de ser severos los síntomas, realizar siempre la terapia cognitivo-conductual dentro del primer mes del evento traumático. En casos de insuficiente respuesta o imposibilidad de implementación de las mismas habría que plantearse el uso de psicofármacos. El peso de la evidencia parece inclinarse a que los ISRS son el tratamiento de primera elección para la mayoría de pacientes -en la población general- que requieren farmacoterapia para el TEPT (Alderman y cols., 2009). Dentro de estos, los que parecen tener un mejor comportamiento en la población general serían la paroxetina, la fluoxetina y la sertralina (Davidson, 2001; Davidson, 2005; NICE, 2005; APA, 2006.). Otros fármacos, como pueda ser mirtazapina, venlafaxina y amitriptilina, aunque aparentemente más eficaces que placebo, estarían indicados solo como de segunda elección (NICE, 2005; Alderman y cols. 2009). Sin embargo, y salvo error por nuestra parte, de los principales ADs señalados únicamente la sertralina tiene autorización reconocida para el tratamiento del TPEP y el ya mencionado mayor riesgo de alteraciones cardíacas de la paroxetina descartaría este fármaco como de primera elección.

### 15.8. TRASTORNOS DE ADAPTACIÓN

Parece que, aunque la mayor parte de los clínicos piensan que estos trastornos son muy numerosos en las consultas ambulatorias, la evidencia basada en estudios no es, todavía, suficientemente sólida para objetivar la prevalencia de los mismos en la población general (Andreu Mateu, 2011).

En principio cabe esperar que estos trastornos -por definición- sean breves y no duren más de 6 meses, por lo que estaría indicada la psicoterapia. De hecho, hay autores que abogan por no usar tratamiento alguno y dejar evolucionar libremente el proceso porque, además, no parece existir ninguna evidencia científica que señale qué forma de tratamiento es la de elección (Andreu Mateu, 2011). Nada que objetar a esto, por razones obvias, si el cuadro evoluciona satisfactoriamente. Si no fuera así, en primer lugar debería elegirse entre variantes de psicoterapias, generalmente también de breve duración, que suelen estar dirigidas a mejorar el afrontamiento del factor estresante. Dentro de estas y en la población no embarazada, las variantes, como hemos señalado, son numerosas, aconsejándose en ocasiones usar varias de ellas en combinación y van desde el EMDR a la terapia cognitivo-conductual, la psicoeducación, la terapia interpersonal, el entrenamiento autógeno, etc., e incluso están surgiendo trabajos que emplean el apoyo de la realidad virtual como apoyo a diversas técnicas psicológicas, al parecer con éxito (Andreu Mateu, 2011). Sin embargo, en el caso de que el cuadro no se resuelva en el tiempo esperado, o bien se complique, es probable que dentro de las patologías del espectro de la ansiedad durante el embarazo, sean estas en las que más frecuentemente haya que emplear psicofármacos. En caso de que así fuera se optaría por el uso de BDZs o ISRS, en función de la clínica predominante (ansiosa, depresiva o ambas), con las mismas recomendaciones que se vienen haciendo a lo largo de este y otros capítulos (véanse los capítulos 6,7 y 16).

### 15.9. TRASTORNOS DISOCIATIVOS

Parece que la mayor parte de los casos se acaban resolviendo de manera espontánea, por lo que el principal tratamiento sería el uso de técnicas de relajación con indicación puntual, en casos graves, de ansiolíticos. En casos muy crónicos - que necesariamente habrían debutado previamente al embarazo - debe recomendarse el uso de psicoterapia psicodinámica o de tipo cognitivo conductual (García- Campayo, 2002) o incluso la hipnosis (Mascayano y cols. 2009).

### 15.10. TRASTORNOS SOMATOMORFOS

Dentro de estas patologías y siguiendo el esquema general de los trastornos por ansiedad, parece que el único cuadro que podría precisar atención psicofarmacológica continuada durante el embarazo podría ser el denominado "Trastorno dismorfofóbico corporal" (que en la CIE-10<sup>a</sup> se incluye como una variante del T. hipocondriaco), dadas las peculiares características del trastorno, en el que existe una alta comorbilidad, fundamentalmente con patología depresiva, a veces de extrema gravedad (Cruzado y cols., 2010).

Respecto a la psicoterapia, los procedimientos terapéuticos utilizados en poblaciones no gestantes se inclinan claramente a favor de la técnica cognitivo-conductual (Phillips, 2004). En cuanto a los psicofármacos, algunos autores (García-Campayo, 2002) llaman la atención sobre los escasísimos trabajos respecto a su uso en estos trastornos en la población general (no solo en gestantes), concluyendo que no existe la suficiente base científica para recomendaciones farmacológicas fiables en los trastornos somatomorfos. No obstante, y en el caso de mujeres no embarazadas, el mismo autor aboga, desde el punto de vista farmacológico, por el uso de ADs y, en caso de existir actividad delirante, por el uso de antipsicóticos, recomendando combinar los psicofármacos con psicoterapia cognitivo conductual. Otros autores se inclinan por la preferencia de usar ISRS a dosis altas y terapia cognitivo conductual intensiva, señalando que no parece ser eficaz la monoterapia con los antipsicóticos (Phillips, 2004; Cruzado y cols., 2010). También y de manera puntual, la hipocondría y los trastornos de somatización pueden requerir ayuda psicofarmacológica, siendo quizá las BZDs y los ISRS los fármacos a ensayar en función de cada caso, pero no hay suficientes estudios para hacer ninguna recomendación basada en la evidencia.

### 15.11. INSOMNIO

Existen pocos trabajos que se hayan dedicado a investigar los trastornos del sueño durante el embarazo en poblaciones no psiquiátricas, con lo cual resulta difícil aproximarse de manera objetiva a la prevalencia e incidencia del insomnio en mujeres embarazadas afectas de patologías psiquiátricas. Sin embargo, parece que los trastornos del sueño son relativamente frecuentes durante el embarazo y estos no solo implican al insomnio, sino también a otras entidades relacionadas, como el sd. de piernas inquietas, la hipersomnia diurna, los cambios en las diversas fases de los ritmos de sueño o el incremento de los ronquidos, aunque aún no sepamos si estas patologías pudieran tener alguna influencia negativa en el desarrollo del embarazo y parto (Pien y Schwab, 2004; Facco y cols., 2010). Sin embargo, sí se han aportado datos respecto a que tratar el insomnio durante el tercer trimestre del embarazo reduce el riesgo de que posteriormente se presente una depresión postparto - lo señalaremos también después, al hablar de la trazodona -, por lo que creemos que no debería infravalorarse la aparición de este problema (Khazaie y cols., 2013).

En cuanto al tratamiento no farmacológico del insomnio, en primer lugar lo razonable es usar las denominadas medidas “higiénico dietéticas” (evitación de siestas, de cenas copiosas, mantener un horario regular de vigilia y sueño, evitación del ejercicio físico intenso en las 3 horas previas a acostarse, etc.). Dentro de las psicoterapias destacan las técnicas conductistas, en especial las de relajación, las de estímulo-control y la restricción del sueño, así como las terapias cognitivas (Díaz y Pareja, 2008). Finalmente, en el capítulo 6 se ha expuesto una breve síntesis del uso de “hierbas” en las patologías ansiosas (Véase Tabla 6.2), que también podría considerarse.

Respecto al tratamiento farmacológico de insomnio y en nuestra experiencia, la mayor parte de los cuadros de insomnio pueden resolverse satisfactoriamente con el uso de BDZs comunes, no específicamente hipnóticas, como el lorazepam, con lo cual y por todo lo señalado previamente respecto a estos fármacos, consideramos que serían la primera elección a tener en cuenta. Respecto a las BDZs estrictamente hipnóticas, nuestra elec-

ción sería el lormetazepam, por su metabolismo por glucuronización y la escasa presencia de somnolencia diurna. En ningún caso sería aconsejable usar flurazepam, quazepam o triazolam, clasificadas hasta ahora (ver capítulo 5) dentro de la categoría “X” por la FDA.

Dentro de los hipnóticos no benzodiazepínicos, ya se ha señalado en el capítulo 6 que no parece conveniente usar zolpidem en el 2º y 3º trimestre, pero el uso de este fármaco durante el primer trimestre no parece presentar problemas (Wang y cols., 2010; Wikner y cols., 2007-a y 2007-b). Uno de los estudios con más población que ha sido medicada con los llamados fármacos “Z” (zolpidem, zopiclona y zaleplon) durante el primer trimestre, analiza una población del registro médico sueco de nacimientos entre 1995 y 2007 que comprende a 1341 hijos de 1318 madres que estaban tomando alguno de estos fármacos en la primera visita por su embarazo y sus resultados muestran que no existe un mayor riesgo de malformaciones congénitas (Wikner y Källén, 2011).

Otro estudio (Ban y cols., 2014), también señala que no existe mayor riesgo de incremento de malformaciones congénitas mayores cuando se usan en el primer trimestre, si bien solo abarcaba un total de 406 madres expuestas a zopiclona, por lo que quizás todavía los datos sean insuficientes para pronunciarse objetivamente sobre su uso. Respecto a otros hipnóticos no benzodiazepínicos, existen pequeñas cohortes de madres que han tomado Hidroxicina (Atarax®) y su uso no parece mostrar problemas relevantes respecto al feto (Wisner y Schaefer, 2015). Sin embargo, y a pesar de que este fármaco está autorizado en los estados de ansiedad, las restricciones establecidas por la AGEMED en año 2015, en especial respecto a sus riesgos arritmogénicos, junto a la producción de somnolencia diurna y sus potenciales efectos adversos anticolinérgicos (sequedad de boca, estreñimiento, visión borrosa, etc.) así como su escaso uso en la Psiquiatría actual desaconsejan, en nuestra opinión, su empleo en el embarazo.

En cuanto a ADs con efecto sedante usados a bajas dosis para el insomnio, solo parece tener interés el uso de trazodona, aunque nuevamente la escasez de datos limita el consejo de uso. El estudio más relevante sobre este fármaco abarca una población de 58 mujeres que tomaron trazodona en el embarazo (Einarson y cols., 2003) y no encontró un incremento de la tasa de malformaciones respecto a la población general cuando se toma este AD. Incluso, como se ha apuntado, el tratamiento del insomnio con este fármaco durante el tercer trimestre parece disminuir el riesgo de aparición de depresión postparto, en un estudio randomizado frente a difenhidramina (el antiguo Soñodor®, ya no disponible en nuestro mercado) y placebo (Khazaie y cols., 2013).

La mirtazapina parece haberse relacionado hasta la fecha con un mayor número de partos prematuros (Wisner y Schaefer, 2015) y abortos espontáneos (Djulul y cols., 2006), pero no con un mayor número de malformaciones congénitas. Sin embargo, los todavía escasos datos de su uso en el embarazo, así como los posibles efectos negativos sobre la ganancia de peso y la sedación, desaconsejarían su uso. Algo similar sucedería con la amitriptilina que, aunque no parece tener efectos relevantes sobre el feto (Wisner y Schaefer, 2015), resulta difícil de manejar en el embarazo por sus efectos anticolinérgicos y de ganancia de peso.

Otra opción a considerar sería el uso de neurolépticos a dosis bajas. Creemos que, salvo excepciones muy justificadas, no compensa el riesgo-beneficio de estos fármacos en el insomnio de la gestante. No obstante, no parecen existir problemas relevantes - respecto a malformaciones fetales - con el haloperidol y la levomepromazina,

aunque si se han descrito algunas alteraciones perinatales en los RN tras el uso de clorpromazina (Wisner y Schaefer, 2015).

Como resumen de este capítulo y a la luz de los trabajos revisados ampliamos, en la tabla 15.1, el esquema aconsejado por Raphael y cols. (Raphael y cols., 2008) para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, de manera global, durante el embarazo.

**TABLA 15.1: ALGUNAS RECOMENDACIONES PARA EL TRATAMIENTO GLOBAL DE LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD DURANTE LOS 3 TRIMESTRES DEL EMBARAZO (Modificado de Raphael y cols., 2008)**

<b>PRIMER TRIMESTRE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Terapias no farmacológicas (*)</li> <li>– Evitar BZDs. De usar alguna, el lorazepam o clonazepam(**). Evitar siempre el flurazepam, el quazepam y el triazolam</li> <li>– Pueden usarse ISRS, siendo preferible evitar la paroxetina</li> <li>– Los ADs de segunda elección tras los ISRS serían, en principio, los ADHC, especialmente clomipramina o imipramina</li> <li>– En principio no es recomendable el uso de neurolépticos sedantes para el insomnio, aunque estos pueden usarse a dosis bajas</li> </ul>
<b>SEGUNDO TRIMESTRE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Terapias no farmacológicas (*)</li> <li>– Pueden usarse BZDs, preferentemente el lorazepam y el clonazepam (**). Evitar siempre el flurazepam, el quazepam y el triazolam</li> <li>– Pueden usarse ISRS -siendo preferible evitar la paroxetina-, pero podría aumentarse el riesgo de HPPRN</li> <li>– Los ADs de segunda elección tras los ISRS serían, en principio, los ADHC, especialmente clomipramina o imipramina</li> <li>– En el insomnio intentar evitar zolpidem</li> <li>– En principio no es recomendable el uso de neurolépticos sedantes para el insomnio, aunque estos pueden usarse a dosis bajas</li> </ul>
<b>TERCER TRIMESTRE</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>– Terapias no farmacológicas (*)</li> <li>– Si se han usado los ISRS, valorar suprimirlos uno o dos meses antes de la fecha prevista de parto</li> <li>– Los ADs de segunda elección tras los ISRS serían, en principio, los ADHC, especialmente clomipramina o imipramina</li> <li>– Pueden usarse BZDs, siendo deseable suprimirlas unas dos semanas antes de la fecha prevista de parto. La más indicada parece el lorazepam. Evitar siempre el flurazepam, el quazepam y el triazolam</li> <li>– En el insomnio intentar evitar zolpidem y mejor evitar también los neurolépticos</li> </ul>

#### Lectura de la tabla

\*Las terapias no farmacológicas pueden incluir ejercicio prenatal, higiene del sueño, relajación y psicoterapias (cognitivo conductual, interpersonal, de apoyo, familiar y de pareja, etc.).

\*\*Considerar que el clonazepam no está autorizado en España para su uso en los trastornos de ansiedad.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Y en la tabla 15.2 sintetizamos los grandes grupos farmacológicos que podrán usarse en los trastornos de ansiedad, modificando la propuesta original de Lydiard, (Lydiard, 2004) para adaptarla al empleo de los mismos cuando las pacientes estén embarazadas.

**TABLA 15.2: DIFERENTES GRUPOS PSICOFARMACOLÓGICOS UTILIZADOS FRENTE A LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD EN EL EMBARAZO**

(Adaptado de Lydiard, 2004)

GRUPO	VENTAJAS GENERALES DEL GRUPO	INCONVENIENTES GENERALES DEL GRUPO	USO ESPECÍFICO DEL GRUPO EN EMBARAZO
BDZs	-Eficacia conocida	-Mayor riesgo de abuso y dependencia que con otros psicofármacos	-Probablemente mayor riesgo de teratogenicidad que otros psicofármacos (excluyendo los eutimizantes) si se usan en el primer trimestre
	-Efecto ansiolítico de todo el grupo	-Riesgo de sedación excesiva	-No parecen existir problemas si se usan en el segundo trimestre
	-Inicio muy rápido		-Intentar suspenderlas 15 días antes del parto para disminuir el riesgo de abstinencia en el RN y de sd. del lactante hipotónico
	-Mayor efecto antipánico del alprazolam		-No usar flurazepam, quazepam y triazolam
			Las más recomendadas, en términos generales, son el lorazepam y el clonazepam

GRUPO	VENTAJAS GENERALES DEL GRUPO	INCONVENIENTES GENERALES DEL GRUPO	USO ESPECÍFICO DEL GRUPO EN EMBARAZO
ADHC	-Eficacia conocida	-Inicio lento	-Mucha información disponible
	-Efecto antidepresivo de todo el grupo	-Posible incremento inicial de la angustia	-Considerarlos como segunda elección si fracasan los ISRS
	-Efecto antipánico de imipramina	-Riesgo de inducir manía	-La clomipramina y la imipramina serían los de elección
	-Efecto antiobesivo de clomipramina	-Riesgo de efectos secundarios sobre la sexualidad	-Alguno de ellos tienen efecto hipnótico, siendo Trazodona el más recomendable en este sentido
	-Desde los años 60 y hasta los 90 eran los AD más usados, por lo que existe mucha información sobre su uso general	-Riesgo de provocar estreñimiento	-Incremento del riesgo de retención urinaria
		-Riesgo de hipotensión	-Incremento del riesgo de estreñimiento
		-Riesgo de aumento de peso	-Incremento del riesgo de aumento de peso
		-Riesgo de sedación excesiva	
		-Riesgo de retención urinaria	
-Riesgo de aumento de las náuseas			

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

GRUPO	VENTAJAS GENERALES DEL GRUPO	INCONVENIENTES GENERALES DEL GRUPO	USO ESPECÍFICO DEL GRUPO EN EMBARAZO
IMAO5-A	-Eficacia conocida	-Inicio lento	-Se desaconseja su uso durante el embarazo
	-Efecto antidepresivo de todo el grupo	-Posible incremento inicial de la angustia	
	-Efecto antipánico de varios AD del grupo	-Riesgo de inducir manía	
	-Mayor efecto antifóbico que el resto de los AD	-Riesgo de aumento de peso	
		-Riesgo de efectos secundarios sobre la sexualidad	
		-Riesgo de inducir crisis hipertensivas	
		-Restricciones dietéticas	
		-Uso demasiado complejo	
-Riesgo de aumento de las náuseas			
-Actualmente no comercializados en España			

GRUPO	VENTAJAS GENERALES DEL GRUPO	INCONVENIENTES GENERALES DEL GRUPO	USO ESPECÍFICO DEL GRUPO EN EMBARAZO
ISRS	-Eficacia conocida	-Inicio lento	-Es el grupo antidepresivo del que se dispone de más información, en cifras absolutas de uso
	-Efecto antipánico de casi todo el grupo	-Posible incremento inicial de la angustia	-Es preferible no usar paroxetina en primer trimestre
	-Efecto antidepresivo de todo el grupo	-Riesgo de inducir manía	-Si la paciente no ha tomado antes ningún AD, serían los de primera elección. Hasta hace muy poco se prefería la fluoxetina, pero parece que ahora los datos se decantan por la sertralina
	-Efecto antiobesivo de alguno de ellos (especialmente Fluvoxamina y Paroxetina)	-Riesgo de efectos secundarios sobre la sexualidad	-Algunos estudios encuentran un aumento del riesgo de HPPRN si se usan a partir de la semana 20 de gestación, pero otros estudios no
	-Efecto antibulímico de fluoxetina	-Riesgo de aumento de peso con algunos AD del grupo	-Mayor riesgo de SDI en el RN si no se suspenden tiempo antes del parto, pero mayor riesgo de recaída de la paciente si se suspenden
	-Son los AD más usados desde los años 90 hasta la actualidad y, por tanto, de los que se dispone de mayor información en términos generales	-Riesgo de aumento de las náuseas -La AEMPS obliga a limitar dosis con escitalopram y citalopram -Numerosas interacciones farmacológicas con Fluvoxamina	

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

GRUPO	VENTAJAS GENERALES DEL GRUPO	INCONVENIENTES GENERALES DEL GRUPO	USO ESPECÍFICO DEL GRUPO EN EMBARAZO
ISRSN	-Eficacia conocida	-Inicio lento	-Menor información disponible que respecto a los ISRS
	-Eficacia de la venlafaxina retard y de la duloxetina sobre el TAG	-Posible incremento inicial de la angustia	-Mayor riesgo de SDI en el RN si no se suspenden tiempo antes del parto, pero mayor riesgo de recaída de la paciente si se suspenden
	-Eficacia de la venlafaxina retard sobre el T. de pánico y la ansiedad social	-Riesgo de inducir manía	-Con la venlafaxina mayor riesgo de SDI en la madre si hubiera que cambiar rápidamente de AD
	-Efecto antidepresivo de todo el grupo	-Riesgo de efectos secundarios sobre la sexualidad	-La venlafaxina no parecen tener riesgo de HPPRN, respecto al uso a partir de la semana 20 de gestación
	-La venlafaxina se está convirtiendo en uno de los AD más usados en la clínica, lo que aporta más experiencia de uso	-Riesgo de HTA, especialmente con venlafaxina	-Riesgo de favorecer HTA en la gestante
		-Riesgo de aumento de las náuseas	-Con duloxetina se aumenta el riesgo de favorecer la retención urinaria
		-Aumento del riesgo de hepatopatía con duloxetina	
		-Riesgo de SDI, especialmente con venlafaxina	
-Riesgo de efectos secundarios sobre la sexualidad			
Riesgo de favorecer la retención urinaria con duloxetina			

GRUPO	VENTAJAS GENERALES DEL GRUPO	INCONVENIENTES GENERALES DEL GRUPO	USO ESPECÍFICO DEL GRUPO EN EMBARAZO
<b>NEURO-LÉPTICOS</b>	-Eficacia conocida de alguno de ellos sobre la ansiedad (especialmente clorpromazina y levomepromazina), con alta potencia sedativa, en general, del todo el grupo	-Riesgo de acatisia y otros sds. extrapiramidales, especialmente con los clásicos y también con la risperidona	-Bastante información disponible
	-Inicio rápido de acción	-Riesgo de Sd. neuroléptico maligno, especialmente con los clásicos	-Escaso riesgo de teratogenicidad con alguno de ellos pero, en general, no se recomienda su uso en los T. de ansiedad por el alto coste del riesgo/beneficio
	-No generan adicción	-Riesgo de efectos secundarios sobre la sexualidad	-Algunos de ellos (haloperidol, levomepromazina) podrían ser eficaces en el insomnio, a dosis bajas
		-Riesgo de provocar estreñimiento	-Incremento del riesgo de acatisia y otros sds. extrapiramidales
		-Riesgo de aumento de peso, especialmente con olanzapina y clozapina	-Incremento del riesgo de aumento de peso, especialmente con olanzapina y clozapina
		-Riesgo de sd. metabólico	-Incremento del riesgo de obesidad y diabetes, especialmente con olanzapina y clozapina
		-Riesgo de retención urinaria, mayor con los clásicos	-Riesgo de agranulocitosis en la madre y el feto con clozapina

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

GRUPO	VENTAJAS GENERALES DEL GRUPO	INCONVENIENTES GENERALES DEL GRUPO	USO ESPECÍFICO DEL GRUPO EN EMBARAZO
<b>ANSIOLÍTICOS/ HIPNÓTICOS NO BENZODIA- ZEPÍNICOS</b>	-Eficacia conocida sobre todo en el insomnio	-Grupo muy heterogéneo, con diferentes familias farmacológicas	-Escasa información disponible, lo que aconseja limitar su uso
	-Inicio rápido	-Descritos casos de abuso y dependencia con algunos fármacos del grupo	-Evitar zolpidem en 2º y 3º trimestre
			-Evitar hidroxicina en todo el embarazo
			-El uso de estos fármacos estaría restringido a casos excepcionales de insomnio
-Útiles sobre todo si no pueden usarse BDZs	-Mayor riesgo de sds. confusionales nocturnos	-Incremento del riesgo de sds. confusionales nocturnos	

## 15.12. Bibliografía

- Alderman CP, McCarthy LC, Marwood AC. *Farmacoterapia para el Trastorno por Estrés Postraumático (TEPT)*. *RET, Revista de Toxicomanías*. 2009; 58: 3-11.
- Andreu Mateu S. *Un protocolo de tratamiento psicológico para los trastornos adaptativos apoyado por un sistema de realidad virtual: Análisis de su eficacia a través de un estudio controlado*. Tesis doctoral. Facultad de Ciencias Humanas y Sociales. Departamento de Psicología Básica, Clínica y Psicobiología. Universitat Jaume I. Castellón. 2011. Disponible en: <http://repositori.uji.es/xmlui/handle/10234/29741?locale-attribute=es>
- APA: Asociación Americana de Psiquiatría. *Guía clínica para el tratamiento de los trastornos por estrés agudo y estrés postraumático*. 2.ª ed. española. Barcelona. Grupo Ars XXI de Comunicación. 2006.
- APA: Asociación Americana de Psiquiatría. *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales*. DSM-5. Edit. Médica Panamericana. Madrid. 2014.
- Ban L, West J, Gibson JE y cols. *First trimester exposure to anxiolytic and hypnotic drugs and the risks of mayor congenital anomalies: A United Kingdom population-based cohort study*. *Plos One*. 2014 Jun 25;9(6):e100996. doi: 10.1371/journal.pone.0100996.
- Bérard A, Iessa N, Chaabane S y cols. *The risk of major cardiac malformations associated with paroxetine use during the first trimester of pregnancy: A systematic review and meta-analysis*. *Br J Clin Pharmacol*. 2015 Nov 27. doi: 10.1111/bcp.12849. [Epub ahead of print].
- Blanco C, Schneier FR, Liebowitz MR. *Farmacoterapia de la fobia social*. En: Stein DJ y Hollander E eds. *Tratado de los trastornos de ansiedad*. Barcelona. Ars Médica. Psiquiatría Editores. 2004: 375-391.
- Blanes T. *Tratamiento conductual del trastorno obsesivo-compulsivo*. En: Vallejo J y Berrios G, eds. *Estados obsesivos*. 2.ª ed. Barcelona. Masson. 1995:349-372.
- Bousoño M, Jiménez L. *Comorbilidad del trastorno de ansiedad generalizada*. *Monografías de Psiquiatría (T. de ansiedad generalizada)*. 2005; XVII,1: 9-13.
- Byatt N, Deligiannidis KM, Freeman MP. *Antidepressant use in pregnancy: a critical review focused on risks and controversies*. *Acta Psychiatr Scand*. 2013;127: 94-114.
- Buttolph ML, Peets KE, Holland AD. *Trastorno obsesivo-compulsivo y tratamiento farmacológico durante el embarazo*. En: *Trastornos obsesivo-compulsivos. Manejo práctico*. (MS Jenike, L Baer y WE Minichiello, editores.) Madrid. Harcourt. 2001:84-96.
- Campagne DM. *Fact: Antidepressants and anxiolytics are not safe during pregnancy*. *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*. 2007; 135: 145-148.
- Chisolm MS, Payne JL. *Management of psychotropic drugs during pregnancy*. *BMJ*. 2016;352:h5918.
- Cruzado L, Vázquez E, Huavil J. *Trastorno dismórfico corporal con desenlace fatal: reporte de un caso*. *An Fac med*. 2010;71,1:51-53.
- Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA y cols. *Multicenter, doubleblind comparison of sertralina and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder*. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:485-92.
- Davidson JR. *Estrategias terapéuticas efectivas para el trastorno por estrés postraumático*. En: Ros S, Ed. *Trastorno por estrés postraumático. Focus*. APA Lifelong Learning in Psychiatry. Barcelona: Medical Trends; 2005:9-13.
- Diaz MªS, Pareja JA. *Tratamiento del insomnio*. *Inf Ter Sist Nac Salud*. 2008; 32,4:116-122.
- Djulus J, Koren G, Einarson TR y cols. *Exposure to Mirtazapine During Pregnancy: A Prospective, Comparative Study of Birth Outcomes*. *J Clin Psychiatry*. 2006;67,8:1280-1284.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- Echeburúa E, De Corral P, Amor PJ. Tratamiento psicológico en las fases tempranas del trastorno por estrés postraumático. En: *Las fases iniciales de las enfermedades mentales: Trastornos de ansiedad*. Barcelona. Masson. 2007:133-41.
- Einarson A, Bonari L, Voyer-Lavigne y cols. A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry*. 2003; 48,2:106-110.
- Einarson A, Eberhard-Gran M. Comment on: Campagne DM, Fact: Antidepressants and anxiolytics are not safe during pregnancy. Letters to Editor. *European Journal of Obstetrics&Gynecology and Reproductive Biology*. 2007; 171. 24 December. e2.
- Facco FL, Kramer J, Ho KH y cols. Sleep disturbances in pregnancy. *Obstetrics&Gynecology*. 2010; 115,1: 77-83.
- Franco C, Goikolea JM, García-Esteve LL y cols. Tratamiento de los trastornos mentales en la embarazada. *Jano*. 2008; nº Extra, 1714: 55-69.
- García-Campayo J. Trastornos somatomorfos. Colección Nuevas Fronteras en Psiquiatría. Vol. 6. Barcelona. Edit. SCM. 2002.
- García L, Imaz ML (coordinadoras) y cols. Recomendaciones terapéuticas durante el embarazo, el postparto y la lactancia. En: *Recomendaciones Terapéuticas en los Trastornos Mentales*. Comité de Consenso de Catalunya en Terapéutica de los Trastornos Mentales. (Soler-Insa PA y Gascón J, coordinadores). 4ª ed. Barcelona. Edit. CYESAN. 2012: 619-647.
- Goodman JH, Chenausky KL, Freeman MP. Anxiety disorders during pregnancy: A systematic review. *J Clin Psychiatry*. 2014; 75,10: e1153-e1184. doi: 10.4088/JCP.14r09035.
- Harvey AG, Rapee RM. Fobia específica. En: *Tratado de los trastornos de ansiedad*. Stein DJ y Hollander E eds. Barcelona: Ars Médica. Psiquiatría Editores. 2004: 415-429.
- Hoge EA, Oppenheimer BA, Simon NN. Trastorno de ansiedad generalizada. En: Ros S ed. *Trastornos de ansiedad*. Focus. APA Lifelong Learning in Psychiatry. Barcelona. Edit. Medical Trends. 2005: 25-39.
- Hollander E, Simeon D. Guía de Trastornos de ansiedad. Madrid. Edit. Elsevier España. 2004: 147-202.
- Hoog SL, Cheng Y, Elpers J y cols. Duloxetine and pregnancy outcomes: Safety surveillance findings. *Int J Med Sci*. 2013;10,4: 413-419.
- Khazaie H, Ghadami MR, Knight DC y cols. Insomnia treatment in the third trimester of pregnancy reduces postpartum depression symptoms: a randomized clinical trial. *Psychiatry Research*. 2013; 210,3:901-905.
- Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH y cols. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand*. 2015: 132 (Suppl. 445): 1-28.
- Loveland CA, Flick LH, Homan SM y cols. Posttraumatic stress disorder in pregnancy: Prevalence, Risk factors, and Treatment. *Obstetrics&Gynecology*. 2004; 103:4: 710-717.
- Luiz Vianna FS, Schüller-Facciini L, Webwe-Schöndofer C. Heart and blood medications. En: *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options an risk assessment*. (C Schaefer, P Peters y RK Miller, editores). 3ª ed. Oxford. Elsevier. 2015: 193-223.
- Lydiard RB. Farmacoterapia del trastorno de angustia. En: *Tratado de los trastornos de ansiedad*. Stein DJ y Hollander E eds. Barcelona: Ars Médica. Psiquiatría Editores. 2004: 315-32.
- Maldonado-Durán M, Lartigue T. Trastornos de ansiedad en la etapa perinatal. *Perinatol Reprod Hum*. 2008; 22: 100-110.
- Mascayano F, Franco Maray F, Roa A. Trastornos disociativos: una pérdida de la Integración. *Rev GPU*. 2009;5,3: 379-388.
- Medrano J, Pacheco L, Zardoya. Uso no autorizado de psicofármacos. El nuevo Real Decreto

1015/2009. *Norte de Salud Mental*. 2009; 35:79–88.

– Newport DJ, Fisher A, Graybeal S y cols. *Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia*. En: *Tratado de psicofarmacología* (AF Schatzberg y CB Nemeroff, editores). Masson. Barcelona. 2006: 1237-1277.

– NICE: National Institute for Clinical Excellence. *Guía Clínica 26. Trastorno de Estrés Post-traumático (TEPT): Gestión del TEPT en niños y adultos en atención primaria y secundaria*. Londres. Marzo. 2005.

– OMS: Organización Mundial de la Salud. *CIE-10<sup>a</sup>. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico*. Edición española (JJ López-Ibor, Editor). Madrid. Edit. Meditor. 1992.

– Pacheco Yáñez L. *Síndrome de discontinuación a antidepressivos*. En *Tratado de Psicofarmacología. Bases y aplicación clínica*, 2<sup>a</sup> ed. (Salazar M, Peralta C y Pastor FJ, Directores). Edit. Médica Panamericana. Madrid. 2009: 831-835.

– Padín Calo JJ. *Utilización de psicofármacos en la gestación*. En: *Utilización de psicofármacos en psiquiatría de enlace*. Barcelona. Edit. Masson. 2002: 51-75.

– Phillips KA. *Body dysmorphic disorder: recognizing and treating imagined ugliness*. *World Psychiatry*. 2004;3,1:12–17.

– Pie GW, Schwab RJ. *Sleep disorders during pregnancy*. *Sleep*. 2004; 27,7:1405-1417.

– Raphael DB, Ross J, Brizedine L. *Treating anxiety during pregnancy: Just how safe are SSRIs?* *Current Psychiatry*. 2008; 7: 39-52.

– Reefhuis J, Devine O, Friedman JM y cols. *Specific SSRIs and birth defects: bayesian analysis to interpret new data in the context of previous reports*. *BMJ*. 2015;350:h3190 doi: 10.1136/bmj.h3190.

– Reis M, Källen B. *Combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and sedatives/hypnotics during pregnancy: risk of relatively severe congenital malformations or cardiac defects. A register study*. *BMJ Open*. 2013;3:e002166, doi:10.1136/bmjopen-2012-002166.

– Ross LE, McLean LM. *Anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period: A systematic review*. *J Clin Psychiatry*. 2006; 67,8: 1285-1298.

– Sanz EJ, De las Cuevas C, Kiuru A y cols. *Selective serotonin reuptake inhibitors in pregnant women and neonatal withdrawal syndrome: a database analysis*. *Lancet*. 2005; 365,9458: 482-487.

– Wang LH, Lin HC, Lin CC y cols. *Increased Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women Receiving Zolpidem During Pregnancy*. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2010; 88,3: 369-374.

– Wikner BN, Stiller CO, Källén BK y cols. *Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonist during pregnancy: maternal characteristics*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007-a; 16, 9: 988-994.

– Wikner BN, Stiller CO, Bergman U y cols. *Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonist during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations*. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2007-b; 16, 11: 1203-1210.

– Wikner BN, Källén BK. *Are hypnotic benzodiazepine receptor agonist teratogenic in humans?* *Journal of clinical Psychopharmacology*. 2011; 31,3: 356-359.

– Wisner KL, Schaefer C. *Psychotropic drugs*. En: *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment*. (C Schaefer, P Peters y RK Miller, editores). 3<sup>a</sup> ed. Oxford. Elsevier. 2015: 293-339.

– Yonkers KA, Smith MV, Forray A y cols. *Pregnant Women With Posttraumatic Stress Disorder and Risk of Preterm Birth*. *JAMA Psychiatry*. 2014;1,71(8): 897-904.

### CAPÍTULO 16

#### El tratamiento de los trastornos del estado de ánimo unipolares en el embarazo

##### 16.1. INTRODUCCIÓN

La decisión de tratar con medicamentos a una paciente embarazada sigue siendo hoy compleja, especialmente en pacientes que padezcan algún trastorno psiquiátrico como la depresión, que llega a afectar al 10% de las embarazadas (Fisher y cols., 2012). Se afirma que solo el 20% de las gestantes con cuadros depresivos reciben tratamiento adecuado (Byatt y cols., 2016), lo que resulta preocupante, ya que la depresión no tratada durante el embarazo es un factor predictivo de riesgo para el desarrollo de la depresión postparto (Howard y cols., 2014), que presenta como consecuencias más trágicas la posibilidad de suicidio e infanticidio. Aunque el riesgo de suicidio o intento de suicidio durante y después del embarazo es menor que en la población general de mujeres, supone el 20% de todas las muertes postparto (Lindahl y cols., 2005; Schiff y Grossman 2006). Otros efectos negativos incluyen la inadecuada ganancia de peso durante el embarazo, preeclampsia, parto prematuro y falta de cuidados prenatales. Estos efectos pueden verse agravados por pertenecer a un estatus social bajo y/o consumo de sustancias (Kurki y cols., 2000; Mckee y cols., 2001). La depresión no tratada se ha asociado también con resultados desfavorables para el hijo, como nacimiento pretérmino, dificultades emocionales en la infancia, trastornos conductuales e incluso afectación del desarrollo cognitivo e intelectual (Stein y cols., 2014).

Por otra parte, si se suprime un tratamiento antidepresivo a causa del embarazo, el riesgo de recaída es alto. Por ejemplo, en uno de los estudios sobre este tema, en torno al 68% de las mujeres que abandonaron el tratamiento durante el embarazo sufrieron recaídas -de ellas, aproximadamente el 50% lo hicieron en el primer trimestre- frente al 26% de las mujeres que continuaron el tratamiento (Cohen y cols., 2006).

##### 16.2. PERCEPCIÓN DEL RIESGO TERATOGÉNICO

La primera consideración es que tendemos a ver al ser humano como un ser racional y pensamos que en un caso como el que nos ocupa - el de los riesgos de una medicación durante el embarazo - el problema se limita a informar o “educar” a la paciente acerca de dichos riesgos y que, una vez informada, la paciente va a tomar la decisión según un análisis racional de los riesgos y beneficios. Esto es un error. Las mujeres embarazadas tienden a percibir el riesgo teratogénico como significativamente más alto de lo que es (Koren y cols., 1989), con una alta tendencia a interrumpir los tratamientos durante el embarazo. E incluso, en condiciones médicas potencialmente fatales, las futuras madres tienden a poner los intereses de los hijos por encima de

los suyos. El miedo a hacer daño a su bebé y el miedo a los sentimientos de culpa que resultarían de dicho daño no son racionales, sino que responden a factores emocionales e instintivos difíciles de controlar de una forma racional. Una prueba de ello la tenemos en un estudio realizado por Motherisk, un centro canadiense de atención a mujeres embarazadas que toman medicación (Baggley y cols., 2004), las mujeres estaban preocupadas de dañar a su bebé tomando doxilamina (comercializada como hipnótico sin receta en nuestro medio) y, a pesar de ser informadas de que es un fármaco seguro para el tratamiento de las náuseas y vómitos del embarazo con más de 30.000 mujeres estudiadas, el 30% decidieron no tomarla.

Un segundo aspecto se refiere al tema del consentimiento informado, aunque ya ha sido comentado en el capítulo correspondiente (véase capítulo 11). Los beneficios y riesgos de los ADs durante el embarazo no están claros, los resultados son muchas veces contradictorios y con los mismos datos, dos expertos en psiquiatría pueden llegar a conclusiones totalmente diferentes. Es verdad que se piensa especialmente en el consentimiento informado en situaciones donde el riesgo/beneficio no está claro y que puede ser inevitable que la paciente y su pareja tengan que decidir en una situación de incertidumbre. Pero también es verdad que es en esas situaciones conflictivas donde el consejo médico es más necesario. Precisamente cuando las cosas están difíciles, es cuando deberíamos hacer un mayor esfuerzo por resultar de ayuda a nuestra paciente.

### 16.3. EL TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN UNIPOLAR EN EL EMBARAZO

Abordando ya el manejo psiquiátrico de una paciente depresiva embarazada que puede necesitar ADs, una primera medida sería tratar a toda mujer en edad fértil como si estuviera embarazada, o lo fuera a estar. Quiere esto decir que sería conveniente planificar y tratar el posible embarazo con antelación y no actuar cuando los acontecimientos nos han sorprendido. Cuando estamos aconsejando a una paciente que debe tomar medicación por un largo periodo de tiempo, que puede ser de varios años dependiendo del número de episodios previos, deberíamos abordar esta cuestión e interrogar por los planes futuros de maternidad, para incluirlos dentro del diseño global de tratamiento porque no suele ser la norma que las pacientes planteen en la consulta con anterioridad esta cuestión (Jones y cols., 2014; NICE-Antenatal and postnatal mental health, 2014).

La decisión de tratar o no con ADs una depresión durante el embarazo se basará en la historia previa de la paciente, el número y gravedad de los episodios previos, su respuesta a los tratamientos, los síntomas actuales, la presencia de ideación suicida o de psicosis y los propios deseos de la paciente y su pareja. El plan de tratamiento debe tener muy en cuenta los antecedentes depresivos de la paciente. En el caso de un embarazo planificado, si la paciente presenta síntomas leves o ausencia de ellos, nos podríamos plantear una retirada gradual del antidepresivo, una reducción lenta del 25% de las dosis cada 1-2 semanas vigilando que no aparezcan síntomas de recaída o de discontinuación (Yonkers y cols., 2009). Idealmente, la paciente debería encontrarse estable psiquiátricamente un mínimo de 3 meses antes de intentar

quedar embarazada (Chisolm y Payne, 2016), siendo posteriormente revisadas de manera regular para detectar o prevenir una posible recaída. Ante una depresión leve se puede plantear realizar psicoterapia, postergando el tratamiento farmacológico. En los últimos años se han publicado varios estudios sobre la eficacia y aplicabilidad de psicoterapia de orientación cognitivo-conductual en embarazadas con depresión, con evolución favorable (Burns y cols., 2013; O'Mahen y cols., 2013; McGregor y cols., 2014). Un factor limitante de la psicoterapia es que puede requerir hasta 12 semanas para alcanzar su efectividad plena (NICE-Antenatal and postnatal mental health, 2014), por lo que si se recomienda este abordaje, o la gestante opta por él, será necesaria una reevaluación continua, de cara a valorar un posible empeoramiento clínico.

En mujeres con depresión severa, con síntomas como incapacidad para cuidar de sí misma, ideación suicida, insomnio o conductas de riesgo antecedentes de ingresos, intentos de suicidios y de recaídas previas está indicado el tratamiento farmacológico y no se debería retirar la medicación.

En el supuesto de un embarazo planificado, en el que se ha optado por tratamiento psicofarmacológico, debemos plantearnos si mantener el antidepresivo o cambiarlo por otro considerado más seguro. Los ISRS son los ADs con más experiencia y datos en relación a su uso durante el embarazo. Sertralina y citalopram, con los datos disponibles hoy en día, se consideran como primera opción. Tal vez se prefiera sertralina por el hecho de que se puede utilizar durante la lactancia materna, siempre que se opte por ello (Larsen y cols., 2015). Fluoxetina, a pesar de la gran cantidad de datos disponibles y aunque no se haya mostrado que sea ciertamente teratógena - los resultados en diferentes estudios no son concluyentes - si que se ha relacionado en algunos estudios con la aparición de defectos septales cardiacos, si bien es cierto que no se sabe hasta qué punto considerar este efecto como malformación mayor, ya que hasta el 90% de los casos se resuelven de forma espontánea en el primer año (Malm y cols., 2011; Huybrechts y cols., 2014). Otro inconveniente del uso de fluoxetina es su larga vida media, con una reducida velocidad de eliminación del organismo y por todo ello se cuestiona la idoneidad de usarlo como un antidepresivo de primera línea en el embarazo (Larsen y cols., 2015). Paroxetina también se considera un antidepresivo con amplia experiencia durante el embarazo, sin embargo hay estudios que relacionan la aparición de defectos cardiacos con el uso de paroxetina durante el primer trimestre del embarazo. Es el único antidepresivo ISRS que cuenta con una alerta sobre su uso durante el embarazo, que estima el riesgo de tener un recién nacido con una malformación cardiovascular tras la exposición materna al fármaco del 2%, comparado con el 1% aproximado esperado en la población general. (FDA, 2005). Por lo tanto y a pesar de la cantidad de estudios realizados - algunos de ellos no han encontrado asociación positiva o los datos indican que el riesgo es menor - se desaconseja utilizar paroxetina durante el embarazo. Una pregunta podría ser si en el caso de que estemos usando paroxetina previamente a un embarazo se debe cambiar por otro AD antes de que la mujer quede embarazada. Creemos que, si no se han ensayado otros productos, puede ser una buena idea hacerlo, pero si la paciente no ha respondido previamente a otros ADs, entonces lo indicado es continuar con la paroxetina. En todo caso, cualquier cambio se ha de realizar antes de que ocurra el

embarazo con el fin de minimizar el número de exposiciones y garantizar la correcta respuesta al cambio de tratamiento. En el caso de que el feto haya sido o esté expuesto a paroxetina, se puede ofrecer a la paciente un seguimiento obstétrico que incluya una ecocardiografía entre las semanas 18-22 del embarazo (Koren y Nordeng, 2012). Es importante también tener en cuenta que, los cambios de antidepresivo durante el embarazo suponen un aumento del número de exposiciones medicamento-feto, además de la posibilidad de un fracaso terapéutico con las consiguientes intervenciones terapéuticas y consecuencias sobre el desarrollo del embarazo y período postnatal (Chisolm y Payne, 2016).

A pesar de lo dicho hasta ahora, en cuanto a la elección del AD, no existe un producto “más seguro” que otro de cara al embarazo (véase capítulo 7). La falta de consistencia entre los estudios con respecto a malformaciones específicas achacables a ADs ISRS específicos, hace muy difícil trasladar los hallazgos a la práctica clínica. Un principio fundamental de la teratología es que la exposición a un teratógeno induce un patrón específico de malformación más que un incremento de la incidencia. Si alguno o todos los ISRS fueran teratógenos, deberíamos esperar encontrar hallazgos similares para cada fármaco y defectos específicos en todos los estudios (Chambers, 2009).

Por tanto, debemos guiarnos por la historia previa de la paciente, utilizando preferentemente fármacos a los que ha mostrado buena respuesta, o incluso –si no existiese tratamiento previo– buscando a cuáles han respondido sus familiares. Preferiremos los fármacos más antiguos a los que acaban de salir al mercado, por la mayor experiencia y datos disponibles con los mismos. En lo posible, es recomendable dejar constancia por escrito de las decisiones tomadas basadas en la evaluación beneficio-riesgo y de las preferencias y motivaciones de la paciente (Yonkers y cols., 2009).

La concentración sanguínea de los ISRS fluctúa durante el embarazo, los datos sugieren que en muchos casos es posible que sea necesario incrementar las dosis a partir de la semana 20 de embarazo por el aumento de peso y de la actividad de varios citocromos, los principales el CYP450 3A4 y CYP450 2D6, responsables del metabolismo de la mayoría de los ADs ISRS e ISRSN. La variabilidad interindividual es muy amplia y una disminución del nivel de antidepresivo no quiere decir siempre que se vaya a perder eficacia, en el caso de fluoxetina y venlafaxina sus metabolitos también son activos. Por otra parte, tanto los ISRS como los ISRSN tienden a tener curvas dosis-respuesta aplanadas con efecto techo, y una disminución del nivel sanguíneo no necesariamente implica una pérdida de eficacia abrupta. Esto significa que hay que estar atentos por si es necesario aumentar la dosis para tratar los síntomas depresivos o mantener la eutimia (Koren y Nordeng, 2012; Deligiannidis y cols., 2014).

Alrededor del 10-30% de los niños expuestos a ISRS en las últimas fases del embarazo, pueden experimentar el llamado “Síndrome de mala adaptación neonatal”, descrito en el capítulo 7. En la mayoría de los casos los síntomas serán leves y transitorios, únicamente en casos graves con aparición de temblores y convulsiones, se requerirá el ingreso en una unidad de cuidados intensivos neonatales. Lo que no se recomienda es disminuir o quitar la medicación al final del embarazo para minimizar

los problemas perinatales ya que existe un alto riesgo de recaída y el consejo es mantener la medicación y monitorizar al niño durante un período de observación de 48-72 horas (Koren y Nordeng, 2012; Kieviet y cols., 2013).

Sobre el riesgo de aparición de “Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido”, cabe decir que, en general, es muy poco frecuente, afectando a 1,9 de cada 1.000 nacidos vivos. Debido a su rara condición, es difícil estudiar la asociación con el uso de ISRS. Otros factores de riesgo son el hábito de fumar, la obesidad, nacidos antes de término y por cesárea, hechos que se dan también con más frecuencia en mujeres con depresión (Occhiogrosso y cols., 2012). La aparición de hipertensión pulmonar persistente del recién nacido es uno más de los riesgos que corremos al utilizar ADs en las últimas etapas del embarazo, pero este riesgo es menor que el de la depresión no tratada y algunos estudios han encontrado que si existe riesgo, este es menor del 1% y concluyen que no es razón suficiente para suspender o disminuir la dosis del ISRS durante el tercer trimestre del embarazo. Los estudios que han encontrado diferencias estadísticamente significativas, no valoraron las diferencias como clínicamente significativas ya que consideran que el riesgo absoluto es pequeño (Robinson, 2015). Posteriormente, se aconseja mantener la medicación durante un mínimo de un año y reevaluar al cabo de ese tiempo la necesidad de continuar el tratamiento.

### 16.4. Bibliografía

- Baggley A, Navioz Y, Maltepe C y cols. *Determinants of women’s decision making on whether to treat nausea and vomiting of pregnancy pharmacologically. J Midwifery Womens Health. 2004; 49:350-4.*
- Burns A, O’Mahen H, Baxter H y cols. *A pilot randomised controlled trial of cognitive behavioural therapy for antenatal depression. BMC Psychiatry. 2013; 13: 33.*
- Byatt N, Xiao RS, Dinh KH y cols. *Mental health care use in relation to depressive symptoms among pregnant women in the USA. Arch Womens Ment Health. 2016; 19: 187-91.*
- Chambers C. *Selective serotonin reuptake inhibitors and congenital malformations. BMJ. 2009;339:B3525.*
- Chisolm MS, Payne JL. *Management of psychotropic drugs during pregnancy. BMJ. 2016;352:h5918.*
- Cohen LS, Altshuler LL, Harlow BL y cols. *Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. JAMA. 2006;295:499-507.*
- Deligiannidis KM, Byatt N, Freeman MP. *Pharmacotherapy for mood disorders in pregnancy: a review of pharmacokinetic changes and clinical recommendations for therapeutic drug monitoring. J Clin Psychopharmacol. 2014;34:244-55.*
- Fisher J, Cabral de Mello M, Patel V y cols. *Prevalence and determinants of common perinatal mental disorders in women in low- and lower-middle-income countries: a systematic review. Bull World Health Organ. 2012;90:139G-49G.*
- Howard LM, Molyneaux E, Dennis CL y cols. *Non-psychotic mental disorders in the perinatal period. Lancet. 2014; 384: 1775-88.*
- Huybrechts KF, Palmsten K, Avorn J y cols. *Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. N Engl J Med. 2014;370:2397-407.*

- Jones I, Chandra P, Dazzan P y cols. *Bipolar disorder, effective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period.* *Lancet.* 2014;384:1789-99.
- Kieviet N, Dolman KM, Honig A. *The use of psychotropic medication during pregnancy: how about the newborn?* *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2013;9:1257-66.
- Koren G, Norden H. *Antidepressant use during pregnancy: the benefit-risk ratio.* *Am J Obstet Gynecol.* 2012 1-7 doi: 10.1016/j.ajog.2012.02.009.
- Koren G, Bologna M, Long D y cols. *Perception of teratogenic risk by pregnant women exposed to drugs and chemicals during the first trimester.* *Am J Obstet Gynecol.* 1989; 160: 1190-4.
- Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R y cols. *Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia.* *Obstet Gynecol.* 2000;95:487-90.
- Larsen ER, Damkier P, Pedersen LH y cols. *Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding.* *Acta Psychiatr Scand Suppl.* 2015;(445):1-28.
- Lindahl V, Pearson JL, Colpe L. *Prevalence of suicidality during pregnancy and the postpartum.* *Arch Womens Ment Health.* 2005;8:77-87.
- Malm H, Artama M, Gissler M y cols. *Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies.* *Obstet Gynecol.* 2011;118:111-20.
- McGregor M, Coghlan M, Dennis CL. *The effect of physician-based cognitive behavioural therapy among pregnant women with depressive symptomatology: a pilot quasi-experimental trial.* *Early Interv Psychiatry.* 2014; 8: 348-57.
- Mckee MD, Cunningham M, Jankowski KR y cols. *Health-related functional status in pregnancy: relationship to depression and social support in a multi-ethnic population.* *Obstet Gynecol.* 2001;97:988-93.
- NICE. *National Institute for Health and Care Excellence. Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance 2014.* Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>
- Occhiogrosso M, Omran SS, Altemus M. *Persistent pulmonary hypertension of the newborn and selective serotonin reuptake inhibitors: lessons from clinical and translational studies.* *Am J Psychiatry.* 2012 Feb;169(2):134-40.
- O'Mahen H, Himle JA, Fedock G y cols. *A pilot randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy for perinatal depression adapted for women with low incomes.* *Depress Anxiety.* 2013; 30: 679-87.
- Robinson GE. *Controversies about the use of antidepressants in pregnancy.* *J Nerv Ment Dis.* 2015 Mar;203(3):159-63.
- Schiff MA, Grossman DC. *Adverse perinatal outcomes and risk for postpartum suicide attempt in Washington state, 1987-2001.* *Pediatrics.* 2006;118:e669-75.
- Stein A, Pearson RM, Goodman SH y cols. *Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child.* *Lancet.* 2014; 384: 1800-19.
- US Food and Drug Administration (FDA) (2005). *FDA Advising of Risk of Birth Defects with Paxil.* Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2005/ucm108527.htm> [acceso el 17/03/2016]
- Yonkers KA, Wisner KL, Stewart DE y cols. *The management of depression during pregnancy: a report from the American Psychiatric Association and the American College of Obstetricians and Gynecologists.* *Gen Hosp Psychiatry.* 2009;31:403-13.

### CAPÍTULO 17

#### El tratamiento de los trastornos del estado de ánimo bipolares en el embarazo

##### 17.1. INTRODUCCIÓN

Aunque algunos estudios han encontrado una menor frecuencia de reactivaciones agudas durante este periodo (Grof y cols., 2000), el embarazo es un momento vital que se asocia a un mayor riesgo de descompensación del TAB (Viguera y cols, 2000; Viguera y cols, 2007; Viguera y cols, 2011), en especial si se interrumpe el tratamiento eutimizante. Algunos trabajos han encontrado tasas de recurrencia de hasta el 100% si se retiran estos productos (Newport y cols, 2008). Una reciente revisión de Wesselloo y colaboradores (2016) encuentra que el riesgo de recidiva puerperal es elevado y afecta al 35% de las pacientes, lo que les lleva a proponer que el tratamiento de mantenimiento durante el embarazo representa una medida protectora razonable y que, como alternativa a la exposición del feto a psicofármacos, debería iniciarse el tratamiento eutimizante inmediatamente tras el parto en las mujeres con antecedentes de psicosis puerperal o TAB.

Al valorar si se usan en el embarazo, los riesgos que pueden deparar los eutimizantes para el feto han de contrapesarse con los que entraña no solo para la madre, sino también para el feto, la falta de un tratamiento preventivo, ya que la aparición de episodios agudos de TAB en el embarazo puede conllevar circunstancias y complicaciones que pueden comprometer el curso de la gestación y el bienestar del neonato (Tabla 17.1). La supresión rápida de la medicación incrementa especialmente el riesgo de descompensación (Jones y cols., 2014). Por este motivo, en el abordaje del TAB en mujeres embarazadas es crucial una valoración detenida y personalizada del caso para tomar una decisión sobre su tratamiento psicofarmacológico.

**TABLA 17.1: RIESGOS DEL TAB EN EL EMBARAZO**  
(Modificado de Goodwin y Jamison, 2007)

- Riesgos para el feto y el neonato en un episodio afectivo, incluida la agresión por la propia madre
- Estrés vital o por liberación hormonal
- Uso de tóxicos
- Nutrición inadecuada
- Promiscuidad y contagio de enfermedades de transmisión sexual
- Riesgos para el neonato por manía, depresión o psicosis
- Suicidio materno
- Violencia física
- Cuidado deficiente del neonato
- Toma errática de medicación con protección intermitente de la madre y exposición intermitente del feto

## 17.2. CURSO DEL TAB EN EL EMBARAZO

Los episodios agudos de TAB en el embarazo son de carácter depresivo más frecuentemente que de corte maniaco o hipomaniaco (Viguera y cols., 2000; Viguera y cols., 2007; Newport y cols., 2008). Aunque no hay estudios específicamente orientados a evaluar el riesgo de suicidio de estas descompensaciones depresivas, la gestación es un momento vital en que se reducen significativamente las muertes por esta causa y los intentos autolíticos (Marzuk y cols., 1997). Los episodios agudos son más frecuentes, como se ha indicado anteriormente, si se ha suspendido el tratamiento eutimizante, y tienen lugar con mayor frecuencia en el tercer trimestre de la gestación (Sharma y Pope, 2012). Lo mismo sucede en pacientes que han mantenido el tratamiento, lo que verosímilmente refleja la importancia de los cambios fisiológicos que ocurren en el embarazo avanzado y que determinan un mayor aclaramiento de los fármacos. El momento de máximo riesgo de descompensación es el puerperio (Viguera y cols., 2011; Munk-Jones y cols., 2014), periodo en que en algunos casos se produce un primer viraje hacia la hipertimia que convierte el diagnóstico previo de depresión unipolar en TAB (Sharma y cols., 2015). Se han identificado algunos factores que se asocian a la aparición de episodios agudos en el embarazo (Tabla 17.2):

**TABLA 17.2: FACTORES ASOCIADOS A LA RECURRENCIA DURANTE EL EMBARAZO (Akdeniz y cols., 2003; Viguera y cols., 2007; Munk-Olsen y cols., 2014)**

Relacionados con la enfermedad	Relacionados con la medicación	Relacionados con embarazo y paciente
- Diagnóstico de TAB II	- Uso de ADs	- Primer embarazo
- Inicio temprano de la sintomatología	- Supresión de tratamiento eutimizante	- Mujeres jóvenes
- Complicaciones obstétricas y ginecológicas	- Eutimizante antiepiléptico en lugar de litio	- Embarazo no planificado
- Inicio perinatal del TAB		
- Antecedentes personales de más de un episodio por año		

## 17.3. PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DEL TAB EN EL EMBARAZO

Hasta el 50% de los embarazos no son planificados y muchas mujeres no son conscientes de su gestación hasta pasado el primer trimestre (Henshaw, 1998). Esto significa que es necesario anticiparse y tratar la posibilidad de un embarazo con toda mujer con TAB que tenga capacidad de procrear (Coverdale y cols., 1997), una realidad que reconocen las distintas guías publicadas para el manejo de este trastorno.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Este trabajo previo al embarazo comienza por incluir en el abordaje y en la planificación del tratamiento a medio y largo plazo la eventualidad de un embarazo o las posibles vías para prevenirlo.

Un aspecto que puede generar inseguridad en la paciente con TAB y su pareja es la posibilidad de que la descendencia presente también la enfermedad. Aunque se trata de un trastorno de presentación familiar, a día de hoy no se conoce el mecanismo de transmisión hereditaria ni el marcador o marcadores genéticos que determinan o favorecen el TAB. Por este motivo es importante poder informar de manera comprensible que no es posible conocer el riesgo de aparición de TAB en los hijos ni existe manera alguna de determinar por procedimientos técnicos (amniocentesis, por ejemplo), si el hijo se verá afectado por la enfermedad.

Desde el punto de vista farmacoterapéutico, debe intentarse que en la medida de lo posible los fármacos que se empleen en el tratamiento de la mujer potencialmente gestante sean lo menos conflictivos posibles en el caso de que sobrevenga un embarazo, sea planificado o no. Los datos disponibles acerca de las consecuencias de la exposición del embrión y el feto al VPA hacen que se haya establecido que este medicamento no debe utilizarse en niñas y mujeres con capacidad reproductiva (AEMPS, 2014). Igualmente, ha de considerarse que entre los eutimizantes el litio y la LTG son más seguros que la CBZ. Puede también valorarse la pertinencia de emplear como eutimizantes APs, fármacos que no están ligados a teratogenia estructural en la misma medida que los anticomociales o el litio.

En el momento en que se produzca un embarazo, planificado o no, el prescriptor debe informar a la paciente (y a su pareja, incluso a la familia si va a facilitar apoyo continuado en la gestación o en la crianza del bebé) acerca de los riesgos absolutos y relativos conocidos de tratar la enfermedad, en especial con carácter preventivo, frente a no tratarlo, incluyendo la repercusión que la falta de tratamiento preventivo puede tener sobre el feto. Asimismo, ha de informar acerca de los riesgos (relativos y absolutos) de los fármacos que podrían emplearse, junto con sus alternativas. Puede ser útil contar con información por escrito en términos comprensibles que permita una valoración más adecuada y pausada.

La mayor vulnerabilidad a episodios agudos durante el embarazo obliga a un seguimiento más estrecho y a favorecer la accesibilidad de la paciente y su entorno a los servicios de salud mental, así como a las urgencias hospitalarias. Debe considerarse incluir en el abordaje un tratamiento psicoterápico, si no existía previamente (será esencial instaurarlo si se suspende la medicación) y contar con la cooperación de otros profesionales del equipo (enfermería, trabajo social) para garantizar que el seguimiento sea continuado y asiduo.

El tratamiento psicoterápico es una opción a considerar en todo paciente con TAB y puede ser especialmente importante en pacientes que opten por suspender la medicación. La guía NICE británica sobre el TAB (NICE, 2014a) otorga un papel y una eficacia considerables a esta técnica, aunque recientemente se ha planteado que las conclusiones a las que llega están sesgadas por su metodología y por la forma en que se analizaron los metaanálisis en los que se basa (Jauhar y cols., 2016).

Es conveniente desarrollar con la paciente -y si es posible, también con su entorno- un plan de tratamiento, deseablemente por escrito, durante todas las fases del embarazo, que contemple las medidas que puedan tomarse en la preparación del mismo (como la retirada paulatina del tratamiento habitual) o tras el parto (reinstauración de tratamiento, si así se acuerda; supresión de la lactancia, si fuera necesario). Este plan debería compartirse con los servicios de Ginecología y Obstetricia y Neonatología, intentando siempre que la comunicación interprofesional sea continua, en particular en la cercanía del parto. Esta comunicación es necesaria incluso si se decide no utilizar medicación, ya que el embarazo en mujeres con TAB se ha asociado a una mayor morbilidad como hipoglucemia neonatal y a malformaciones como microcefalia incluso en ausencia de fármacos (Bodén y cols., 2012).

Un capítulo especialmente importante es la planificación de la lactancia. La presión que reciben las madres para amamantar a sus hijos es muy notable, como ilustran las presiones sufridas no hace mucho tiempo por un pediatra que autoeditó un texto recomendando una actitud menos apremiante, con razonables argumentos relacionados con la salud mental de la madre (inducción de sentimientos de culpa) y la salud física del hijo (por los casos de desnutrición que aparecen esporádicamente por el empeño de alimentar a los lactantes con leche materna incluso en situaciones de hipogalactia). En la campaña que sufrió este profesional ejercieron un liderazgo destacado activistas que reconocían no haber leído su libro y que se basaban en la lectura literal de las recomendaciones de la OMS (Soriano, 2015). Como contrapartida, la guía NICE sobre cuidado prenatal y postnatal en salud mental recomienda tratar con la paciente las opciones que le permitirán dar pecho si así lo desea y apoyar a las mujeres que optan por no amamantar a sus bebés (NICE, 2014b). En este contexto, el terapeuta debe considerar las preferencias de la paciente en relación con la lactancia, orientarle sobre la pertinencia o no de seguir tratamiento psicofarmacológico o, en su caso, de suprimirla para poder instaurar lo antes posible un tratamiento preventivo de descompensaciones que pudiera ser perjudicial para el lactante. Y, si se da este último caso, apoyarla y reconfortarla de manera que la pérdida de la oportunidad de amamantar a su bebé, combinada por la imagen actual de la “buena madre”, no se convierta en un sentimiento de insuficiencia que pudiera complicar la evolución postnatal del TAB.

#### 17.4. LA PREPARACIÓN DEL EMBARAZO PLANIFICADO

Una vez tomada la decisión de buscar un embarazo, deberá acordarse, a partir de la información aportada desde antes de llegar a ella, cuál es la opción a seguir. El plan a seguir debe apoyarse en dos pilares fundamentales. Uno, la decisión informada de la paciente, en la que debería participar su pareja, y que a su vez se basaría en sus preferencias, en su experiencia de la enfermedad y en los efectos que haya experimentado con el tratamiento psicofarmacológico. El otro es la información sopesada que ha de facilitar el profesional, que no puede ser neutra. La decisión última no es del terapeuta, pero es deber del terapeuta formular una recomendación a partir, por una parte, de la información actualizada de que disponga sobre el abordaje del TAB y la seguridad de los eutimizantes en el embarazo y, por otra, de su conocimiento

del caso. Otros factores que pueden orientar en la decisión de la paciente y en la recomendación del profesional son los antecedentes personales (embarazos previos y su influencia en el TAB; tolerancia, contraindicaciones y efectividad de los diferentes productos en el caso particular), la historia familiar (con la experiencia que haya habido de otras mujeres con TAB que hayan tenido embarazos) y el contexto asistencial (disponibilidad de abordaje psicoterápico reglado; accesibilidad a servicio de urgencias obstétricas). La opción final será siempre individualizada, como individualizados son los factores relevantes en cada caso, los antecedentes o las preferencias.

Siguiendo a Chisolm y Payne (2016), en mujeres con antecedentes de TAB en tratamiento con litio, la opción más razonable puede ser recomendar mantener el fármaco, ya que puede aportar una estabilidad clínica con un bajo riesgo para el bebé, muy inferior al que clásicamente se atribuía al producto. En cambio, en las mujeres con un número reducido de episodios agudos y periodos de eutimia prolongados, se podría acordar una reducción muy paulatina del litio, y considerar en todo caso la posibilidad de reintroducirlo a partir del segundo trimestre, con el fin de reducir el riesgo de descompensación puerperal. Sea como fuere, la reducción debe ser muy lenta, para reducir el riesgo de descompensación. La Medicina no es una ciencia exacta, como se suele recordar ante un caso que evoluciona de forma desfavorable, y no se adecúa a las expectativas o a las precauciones tomadas, por lo que si se acuerda la supresión del eutimizante debe tenerse presente la probabilidad de aparición de un episodio agudo durante el proceso de retirada gradual, incluso en mujeres con un curso caracterizado por eutimia prolongada (Barbui y cols., 2013). Y se decide la sustitución del eutimizante habitual por un antipsicótico, en la línea de las recomendaciones, entre otros, del NICE (2014b), deberán considerarse efectos secundarios de estos productos que pueden tener repercusiones sobre la fertilidad (como la hiperprolactinemia), o sobre el desarrollo del embarazo (como la hiperglucemia y el sobrepeso). La opción más segura desde el punto de vista psicofarmacológico es la monoterapia. Desde este punto de vista, utilizar un AP permitiría el manejo de los episodios agudos de manía sobrevenidos durante el embarazo incrementando la dosis, en tanto que la opción de mantenimiento con eutimizante obligaría verosímelmente a añadir un AP o un AD en caso de descompensación maniaca o depresiva.

Si se decide mantener un eutimizante, es recomendable el suplemento de fólico (5mg/d) preconcepción, consejo que es extensible a los tratamientos con litio (Gentile, 2012a).

Se recomienda que no se busque el embarazo hasta que haya habido tres meses de estabilidad clínica (American College of Obstetricians and Gynecologists, 2008), por lo que si se opta por la retirada de medicación o su sustitución por otro producto deberá observarse ese periodo mínimo de eutimia antes de intentar la concepción.

### 17.5. EL EMBARAZO NO PREVISTO (O SOBREVENIDO ANTES DE TERMINAR LA PREPARACIÓN DEL EMBARAZO PLANIFICADO)

El primer paso sería confirmar el embarazo tan pronto como sea posible, pero teniendo siempre en cuenta que es muy posible que para cuando se pueda saber con certeza que la paciente está embarazada habrá pasado gran parte de la organogénesis.

Si la paciente estuviera tomando CBZ, se debería intentar sustituirla por un AP, como medicación profiláctica. Si estuviera tomando litio, como se ha señalado anteriormente, en pacientes con un curso favorable, se podría optar, después de una adecuada información sobre riesgos y beneficios, por la supresión de la medicación, siempre paulatina, aunque este ritmo lento sea menos protector al haberse producido ya el embarazo y estar el embrión expuesto al medicamento. En paralelo, deberían incrementarse las visitas de seguimiento y dejar abierta la posibilidad de reiniciar la medicación a partir del segundo trimestre. Como se viene insistiendo, la recomendación deberá ser personalizada y basada en los antecedentes clínicos de la paciente.

## 17.6. ACTUACIONES FARMACOLÓGICAS PREVENTIVAS DURANTE EL EMBARAZO

### 17.6.1. Litio

Si el embarazo se ha producido durante el tratamiento (planificado o no) con litio, será prudente realizar estudios ecográficos 2D y ecocardiografía fetal a las 16 semanas de gestación (Yonkers y cols., 2004), complementadas con revisiones ecocardiográficas a las 18-23 semanas (Galbally y cols., 2010a).

A medida que avanza el embarazo aumenta de forma significativa la volemia y el aclaramiento de litio, por lo que es necesario incrementar las dosis habituales para mantener una litemia terapéutica. Las tomas fraccionadas serían útiles para evitar picos plasmáticos, y debería prestarse una especial atención a los eventos (medicamentos, diarrea, vómitos, y en especial, hiperémesis gravídica) que habitualmente incrementan la litemia (Gentile, 2012a). En todo caso, la litemia deberá mantenerse a lo largo del embarazo en los niveles más bajos que hayan sido eficaces en la paciente (Newport y cols., 2005). Ha de recordarse que tras las modificaciones en las dosis el litio tarda en torno a una semana en alcanzar niveles estables (Bowden, 1996).

Dado que en torno al parto se produce una gran reducción del aclaramiento renal, puede producirse un incremento brusco y significativo de la litemia que entrañaría una exposición del feto a un mayor riesgo de sufrir complicaciones (Grandjean y Aubry, 2009b), por lo que el litio ha de rebajarse, o incluso suprimirse entre 24 y 48 horas antes de la fecha prevista de parto o de la cesárea programada, para reintroducirlo tras el mismo y una vez estabilizada la madre (Newport y cols., 2005) (Ver capítulo 9).

Durante el embarazo deberán realizarse litemias, inicialmente mensuales, junto con determinaciones de TSH, calcio y electrolitos. A partir de la semana 36 las litemias deberán ser semanales (Galbally y cols., 2010a).

La reducción del volumen vascular tras el parto (Shou y cols., 1973b), con menor aclaramiento renal, hace necesarias dosis más bajas para obtener litemias eficaces, por lo que en el puerperio puede volverse a la pauta previa al embarazo.

La importancia del tratamiento con litio es crucial en el puerperio. Aunque clásicamente se ha contraindicado la lactancia materna en regímenes con litio, podría ser compatible, a la luz de los resultados de un estudio de Viguera y cols. (2007), que encontró que el litio no alcanza concentraciones altas en la sangre de los lactantes y es bien tolerado.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### 17.6.2. Carbamazepina (CBZ)

La capacidad inductora enzimática de la CBZ hace que los tratamientos concomitantes deban aplicarse con precaución. En pacientes con suplemento hormonal tiroideo será recomendable monitorizar la TSH (Simko y Horacek, 2007). Además del suplemento con ácido fólico puede ser necesario también aportar vitamina K (Cornlissen y cols., 1993). Es recomendable realizar estudios ecográficos 2D por la asociación del tratamiento con CBZ con malformaciones.

### 17.6.3. Lamotrigina (LTG)

La LTG parece ser el eutimizante más seguro en el embarazo y es especialmente útil en los casos en que pueda haber una descompensación depresiva al final del embarazo o en el puerperio (Tillery y cols., 2013) o si se opta por suspender el litio (Newport y cols., 2008). El aclaramiento de LTG es muy variable y obliga a un incremento significativo de dosis en fases avanzadas del embarazo, que ha de combinarse con la necesidad de no emplear dosis elevadas en la embriogénesis para evitar la aparición de hendidura palatina. Por este motivo se propone realizar determinaciones mensuales de niveles del fármaco (Pennell y cols., 2008), cuyo valor será meramente ilustrativo de las variaciones que tengan lugar en la concentración del producto, ya que no se han determinado cuáles son los niveles terapéuticos o tóxicos del fármaco en el TAB o en la epilepsia (Sharma y Pope, 2012). Con el parto se reduce el aclaramiento de LTG, por lo que es necesario retomar las dosis utilizadas antes del embarazo para evitar la aparición de secundarismos.

### 17.6.4. Antipsicóticos (APs)

Si se opta por utilizar estos productos como eutimizantes deberán comprobarse los niveles de prolactina previos a la concepción, y optar por un fármaco sin acción sobre esta hormona en caso de que sean elevados y puedan reducir la fertilidad (NICE, 2014b). En cualquier caso, habrá que monitorizar los parámetros metabólicos y vigilar especialmente los efectos sobre el neonato, recordando que la FDA estadounidense alertó hace unos años sobre la posibilidad de que los bebés expuestos intraútero a APs pudieran desarrollar movimientos anormales tras el parto y exhibir síntomas de retirada (temblor, somnolencia, dificultad respiratoria o para la alimentación) de intensidad y duración variables (US Food and Drug Administration, 2011).

## 17.7. TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LOS SÍNTOMAS AGUDOS

### 17.7.1. Manía aguda en el embarazo

En caso de que la mujer no esté medicada, la opción más rápida y segura será un AP atípico o típico. Deberá mantenerse la mínima dosis eficaz posible y monitorizar clínica y metabólicamente a la paciente.

Si la mujer está tomando tratamiento profiláctico sería necesario, en primer lugar, comprobar la dosis del tratamiento y su cumplimiento, tras lo cual, la opción lógica

sería subir la dosis si estuviera tomando un AP, o considerar el cambio a un AP, si no lo estuviera tomando.

Para situaciones agudas de agitación, Currier y Medori (2006) proponen un protocolo de intervención en mujeres embarazadas que adaptado al TAB entrañaría utilizar como primera opción risperidona bucodispersable o solución (2 mg), combinada con lorazepam VO (2 mg) u olanzapina bucodispersable (5-10 mg). Si la agitación es muy grave, estos autores proponen 20 mg de ziprasidona combinada con lorazepam, ambos IM. Dado que esta última especialidad no está disponible en nuestro mercado, habría que emplear otras alternativas que sugieren los mismos autores, como haloperidol IM (5 mg) u olanzapina IM (5-10 mg).

En caso de que no haya respuesta y el episodio maniaco sea grave o acompañado de síntomas psicóticos intensos, podrá considerarse TEC, litio y en ocasiones excepcionales CBZ. La TEC, además de ser una técnica lo suficientemente segura como para que la FDA estadounidense esté considerando rebajar su calificación Clase III (riesgo alto) a Clase II (riesgo bajo) (Binder, 2016), es una opción adecuada en el embarazo sobre la que existe una razonable experiencia que da idea de seguridad (Ver capítulo 14).

Si fuera necesaria la contención, deberá practicarse con extremo cuidado, en especial porque las descompensaciones parecen ser más frecuentes en la cercanía del parto (Akdeniz y cols., 2003), momento en que el volumen abdominal y fetal es máximo, con riesgo de compresión y de vómitos con aspiración (Ladavac y cols., 2007).

### 17.7.2. Depresión en el embarazo

Si los síntomas son leves, se deberá ofrecer en primer lugar autoayuda guiada, terapia cognitivo-conductual e intervenciones psicológicas breves. Si no es factible y/o la paciente empeora, utilizar ADs (ver Capítulo 16). En el caso especial de la depresión bipolar, la LTG puede ser una opción adecuada, pero requiere una lenta escalada que puede reducir su utilidad.

Si la intensidad sintomática es moderada o grave, puede considerarse la terapia cognitivo-conductual sin apoyo farmacológico en los síntomas moderados, o el uso de medicación combinado con intervenciones psicológicas estructuradas. La TEC sería una alternativa para las depresiones graves, especialmente en el primer trimestre, ya que su potencial teratogénico es mínimo (Vieta, 1999; Padín, 2002).

## 17.8. EL PUERPERIO

Las mujeres con TAB en tratamiento psicofarmacológico durante el embarazo deberán dar a luz en un hospital que cuente con un servicio de Psiquiatría y ser monitorizadas por el equipo obstétrico, por la posibilidad de que los cambios fisiológicos que se producen en torno al parto en la volemia y en el aclaramiento renal puedan dar lugar a toxicidad materna o neonatal. Las precauciones necesarias en el tramo final del embarazo y en el parto, unidas a los riesgos de descompensación en el puerperio, hacen que las gestantes con TAB deban dar lugar a un planteamiento de embarazo y parto de riesgo.

Tras el parto será necesaria la monitorización psiquiátrica. Si la mujer no toma eutimizantes, y su historial o los eventos acaecidos en el embarazo sugieren un riesgo elevado de recaída, deberá reiniciarse un eutimizante tan pronto como se restablezca el equilibrio hidroelectrolítico. Si hubiera un riesgo significativo de descompensación maniaca o síntomas incipientes de manía, deberá considerarse potenciar el tratamiento añadiendo un antipsicótico, si no lo tomaba, o incrementar la dosis, si lo tomaba.

Si la mujer desarrolla síntomas psicóticos o maniacos graves en el período intraparto estaría indicada la sedación rápida con un AP, ya que las BZD podrían dar lugar a un síndrome hipotónico en el niño. Idealmente debería estar presente un anestesiista. La TEC es una alternativa razonablemente segura en el puerperio.

### 17.9. CONCLUSIONES

En el TAB el embarazo y en especial el puerperio representan momentos vitales que pueden desencadenar recurrencias agudas. Por otra parte, las descompensaciones pueden entrañar un grave riesgo para la madre, para el feto e incluso para el neonato, y para terminar de complicar la cuestión, se han descrito malformaciones y complicaciones perinatales en embarazos de mujeres con TAB no expuestas a medicación psicotrópica. Por todo ello, parece que no puede ni debe descartarse la intervención psicofarmacológica preventiva de cuadros agudos. Y, por otra parte, estos episodios agudos pueden presentarse durante el embarazo haciendo necesario un abordaje farmacológico. Así pues, el TAB es un cuadro que entraña una alta posibilidad de exposición a fármacos durante el embarazo.

Sin embargo, a la hora de la toma de decisión sobre el tratamiento, la heterogeneidad clínica del cuadro y la acusada variabilidad interindividual impiden establecer recomendaciones universales. Como señala Gentile (2012a), la cuestión no es tratar o no tratar, sino cómo tratar óptimamente, pero este replanteamiento ha de hacerse de forma individualizada, desde el estudio de las circunstancias específicas de cada mujer con TAB. Dado que, insiste Gentile (2012b), los clínicos no podemos identificar el tratamiento que representa la opción segura, sino simplemente, el que en cada caso sea “el menos perjudicial”, habrá que llegar a una decisión en condiciones de especial incertidumbre. El correcto juicio clínico, informado por un adecuado conocimiento de la bibliografía y los datos disponibles a cada momento, unido a una alianza en la que ha de reconocerse a la paciente la capacidad de decidir sobre su tratamiento, son los elementos necesarios para diseñar un plan terapéutico que ayude a la paciente, consolide la relación asistencial y profundice en la capacitación de la mujer para afrontar y manejar su enfermedad.

## 17.10. Bibliografía

- AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. *Ácido valproico: nuevas recomendaciones de uso en niñas y mujeres con capacidad de gestación*. 14 de octubre de 2014.
- Akdeniz F, Vahip S, Pirildar S y cols. *Risk factors associated with childbearing-related episodes in women with bipolar disorder*. *Psychopathology*. 2003; 36: 234–8.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. *ACOG Practice Bulletin: Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation*. *Obstet Gynecol*. 2008; 111: 1001–20.
- Barbui C, Bertolazzi A, Hanife B y cols. *Treatment choices in women with bipolar disorder seeking pregnancy: a clinical case illustration*. *Case Rep Psychiatry*. 2013; 2013: 630732.
- Binder R. *Time is Now to Support the ECT Reclassification Effort*. *APA Blogs*, Jan 29. 2016. Accesible en: <http://www.psychiatry.org/news-room/apa-blogs/apa-blog/2016/01/time-is-now-to-support-the-ect-reclassification-effort>
- Bodén R, Lundgren M, Brandt L y cols. *Risks of adverse pregnancy and birth outcomes in women treated or not treated with mood stabilisers for bipolar disorder: population based cohort study*. *BMJ*. 2012; 345: e7085.
- Bowden CL. *Dosing strategies and time course of response to antimanic drugs*. *J Clin Psychiatry*. 1996; 57(suppl 13): 4-9.
- Chisolm MS, Payne JL. *Management of psychotropic drugs during pregnancy*. *BMJ*. 2016; 532:h5918.
- Cornelissen M, Steegers-Theunissen R, Kollee L y cols. *Supplementation of vitamin K in pregnant women receiving anticonvulsant therapy prevents neonatal vitamin K deficiency*. *Am J Obstet Gynecol*. 1993; 168: 884-48.
- Currier GW, Medori R. *Orally versus intramuscularly administered antipsychotic drugs in psychiatric emergencies*. *J Psychiatr Pract*. 2006; 12: 30-40.
- Galbally M, Snellen M, Walker S y cols. *Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care*. *Aust NZ J Psychiatry*. 2010a; 44: 99-108.
- Gentile S. *Lithium in pregnancy: the need to treat, the duty to ensure safety*. *Expert Opin Drug Saf*. 2012a; 11: 425-37.
- Gentile S. *Bipolar disorder in pregnancy: to treat or not to treat?* *BMJ*. 2012b;345:e7367.
- Goodwin FK, Jamison KR. *Manic-depressive illness. Bipolar disorders and recurrent depression*, 2nd edition. New York: Oxford University Press, 2007.
- Grandjean EM, Aubry JM. *Lithium: updated human knowledge using an evidence-based approach: part III: clinical safety*. *CNS Drugs*. 2009; 23: 397-418.
- Grof P, Robbins W, Alda M y cols. *Protective effect of pregnancy in women with lithium-responsive bipolar disorder*. *J Affect Disord*. 2000; 61: 31–9.
- Henshaw SK. *Unintended pregnancies in the United States*. *Fam Plann Perspect*. 1998; 30: 24-9.
- Jauhar S, McKenna PJ, Laws KR. *NICE guidance on psychological treatments for bipolar disorder: searching for the evidence*. *Lancet Psychiatry*. 2016 Feb 4. pii: S2215-0366(15)00545-3.
- Jones I, Chandra PS, Dazzan P y cols. *Bipolar disorder, affective psychosis, and schizophrenia in pregnancy and the post-partum period*. *Lancet*. 2014; 384: 1789-99.
- Ladavac AS, Dubin WR, Ning A y cols. *Emergency management of agitation in pregnancy*. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007; 29: 39-41.
- Marzuk PM, Tardiff K, Leon AC y cols. *Lower risk of suicide during pregnancy*. *Am J Psychiatry*. 1997; 154: 122–3.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- Munk-Olsen T, Jones I, Laursen TM. Birth order and postpartum psychiatric disorders. *Bipolar Disord.* 2014; 16: 300-7.
- Newport DJ, Stowe ZN, Viguera AC y cols. Lamotrigine in bipolar disorder: efficacy during pregnancy. *Bipolar Disord.* 2008; 10: 432–6.
- Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ y cols. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry.* 2005; 162: 2162-70.
- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. *Bipolar disorder: assessment and management.* 2014a.
- NICE. National Institute for Health and Care Excellence. *Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance.* 2014b.
- Padín Calo JJ. Utilización de psicofármacos en la gestación. En: *Utilización de psicofármacos en psiquiatría de enlace* (M Lozano y JA Ramos, editores).51-75. Masson: Barcelona, 2002.
- Pennell PB, Peng L, Newport DJ y cols. Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology.* 2008; 70: 2130–6.
- Schou M, Amdisen A, Steenstrup OR. Lithium and pregnancy. II. Hazards to women given lithium during pregnancy and delivery. *Br Med J* 1973b; 2(5859): 137-8.
- Sharma V, Pope CJ. Pregnancy and bipolar disorder: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2012; 73: 1447-55.
- Sharma V, Xie B, Campbell MK y cols. A prospective study of diagnostic conversion of major depressive disorder to bipolar disorder in pregnancy and postpartum. *Bipolar Disord.* 2014; 16: 16-21.
- Simko J, Horacek J. Carbamazepine and risk of hypothyroidism: a prospective study. *Acta Neurol Scand.* 2007; 116: 317-21.
- Soriano N. Exigen la retirada del libro de un pediatra de Catelló que recomienda reducir la lactancia. *Levante*, 4 de febrero de 2015.
- Tillery EE, Tonet RL, Trahan CA. Oh baby! A review of mood stabilizers for bipolar disorder in the child-bearing woman. *Ment Health Clin [Internet].* 2013; 3: 61-70.
- US Food and Drug Administration. *FDA Drug Safety Communication: Antipsychotic Drug Labels Updated on Use During Pregnancy and Risk of Abnormal Muscle Movements and Withdrawal Symptoms in Newborns.* February 22, 2011.
- Vieta Pascual E. Tratamiento. En: *Abordaje actual de los trastornos bipolares.* 75-92. Masson. Barcelona. 1999.
- Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS y cols. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 179–84.
- Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ y cols. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1817–24.
- Viguera AC, Tondo L, Koukopoulos AE y cols. Episodes of mood disorders in 2,252 pregnancies and postpartum periods. *Am J Psychiatry.* 2011; 168: 1179-85.
- Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T y cols. Risk of Postpartum Relapse in Bipolar Disorder and Postpartum Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Psychiatry.* 2016; 173: 117-27.
- Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z y cols. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry.* 2004; 161: 608-20.

## CAPÍTULO 18

### El tratamiento de las psicosis en el embarazo

#### 18.1. INTRODUCCIÓN

La edad reproductiva de la mujer coincide con los años de mayor riesgo de aparición de enfermedades psiquiátricas graves, como la esquizofrenia. Por otro lado el propio embarazo y la crianza suponen situaciones de estrés que pueden actuar como desencadenantes para la presentación de un trastorno psicótico o la descompensación de un trastorno previo, especialmente en el puerperio (ver capítulo 19). Entre los riesgos y las decisiones a tomar se incluyen los asociados a la toma de la medicación durante el embarazo y la lactancia y los que se asocian a su suspensión y el riesgo derivado de exacerbación de la psicosis.

Revisiones previas (Miller, 1997) han mostrado que las mujeres que padecen problemas graves de salud mental como la esquizofrenia a menudo sufren relaciones sexuales impuestas, muestran conductas sexuales de alto riesgo, hacen un uso escaso o deficiente de medidas contraceptivas efectivas y tienen con frecuencia embarazos no deseados. En estas circunstancias la probabilidad de complicaciones durante el embarazo y el parto, recaídas y finalmente pérdida de la custodia del bebé es elevada. La falta de apoyo por parte de la pareja y el entorno hacen de la crianza una empresa difícil. Por otro lado es frecuente que los profesionales de la salud mental eviten hablar con claridad con sus pacientes en edad reproductiva de aspectos relacionados con la actividad sexual o tengan dificultades para anticipar y tratar con franqueza y sin prejuicios los deseos de maternidad de sus pacientes (Kelly, 2004). La realidad es que toda mujer en edad reproductiva con esquizofrenia u otros trastornos psicóticos debería ser considerada una madre en potencia, y se deberían contemplar los aspectos relacionados con la actividad sexual, la contracepción, las enfermedades de transmisión sexual y la maternidad en su plan de tratamiento.

#### 18.2. ABORDAJE CLÍNICO DE LA PSICOSIS DURANTE EL EMBARAZO

El tratamiento y manejo general de los trastornos psicóticos como la esquizofrenia durante el embarazo plantea diversos problemas de manejo clínico. Aspectos que van desde el consejo y planificación en embarazos previstos en mujeres con parejas estables, enfermedad controlada y apoyo sociofamiliar, al abordaje de embarazos imprevistos en mujeres inestables psicopatológicamente y en situaciones sociofamiliares precarias constituyen un amplio abanico de situaciones que requieren una cuidadosa evaluación, información ajustada y colaboración con la mujer, su pareja y su entorno. Es recomendable que las mujeres que padecen trastornos psicóticos sean referidas a servicios especializados de salud mental perinatal, siempre que existan, y que se realice un plan de atención en colaboración con la mujer, su pareja y/o allegados, que cubra el periodo de

embarazo, el parto y el periodo posnatal, con un seguimiento cercano, tanto de la evolución del embarazo como del estado mental y físico de la madre (NICE, 2014).

Algunas mujeres que padecen trastornos psicóticos como la esquizofrenia que desearían tener hijos pueden tener temores asociados a los riesgos de la medicación, a la posible heredabilidad del trastorno, a su capacidad para cuidar al bebé y a que sus hijos puedan compartir el estigma asociado a la enfermedad mental. Con más frecuencia aún estos temores proceden del entorno y a menudo se traducen en presiones para evitar tener hijos y en su caso, para interrumpir el embarazo. Sin embargo muchas mujeres con TMG pueden llevar adelante un embarazo con garantías y criar a sus hijos con normalidad. Más importantes que la propia enfermedad mental pueden ser circunstancias asociadas como la falta de apoyo de la pareja y el entorno, las situaciones de exclusión social y de precariedad socioeconómica. Tan esencial como los cuidados en el embarazo y el posparto es el apoyo posterior durante la crianza y en las posibles futuras recaídas. Sin embargo algunas series (probablemente no extrapolables a nuestro entorno) refieren que hasta un 50% de madres con esquizofrenia que pierden, de forma temporal o permanente, la custodia de sus hijos (Hollingsworth, 2004).

En las mujeres con trastornos psicóticos de evolución crónica que siguen tratamiento AP continuado y que desean quedar embarazadas, la hiperprolactinemia derivada de algunos tratamientos antipsicóticos puede constituir un problema de entidad para la concepción (Shibli-Rahhal, 2011). Reducir la dosis de la medicación, si se considera una opción razonable, puede ser una alternativa. Otra posibilidad es el cambio de tratamiento por otro AP con menor impacto sobre la secreción de prolactina, como la olanzapina, la quetiapina, la ziprasidona o el aripiprazol (Cookson, 2012). El aripiprazol, especialmente, parece especialmente respetuoso con los niveles de prolactina (Shim, 2007), y puede incluso, a dosis bajas, reducir la hiperprolactinemia inducida por otros productos (Yasui-Furukori y cols., 2010).

Es prioritario informar detenidamente a la mujer, su pareja y en su caso su entorno familiar de los riesgos y posibles problemas, y establecer un cuidadoso seguimiento del embarazo, así como planes de actuación en caso de que surjan complicaciones psiquiátricas u obstétricas. Es fundamental incluir a la pareja y personas de apoyo en la toma de decisiones, que engloben la toma de medicación, los cuidados de salud en general, el seguimiento del embarazo y la planificación del parto y los cuidados posnatales, entre ellos la lactancia.

El caso de mujeres que padecen trastornos psicóticos y que desean quedarse embarazadas es una situación idónea que permite la discusión de los posibles riesgos, una información adecuada a la mujer y su pareja y una adecuada planificación de los cuidados desde la propia concepción hasta el posparto y los cuidados del bebé y la madre durante los primeros meses de vida. Entre los aspectos a discutir están (NICE, 2014):

- El grado de incertidumbre con respecto a los riesgos y beneficios del tratamiento AP durante el embarazo, tanto en lo que se refiere a la toxicidad sobre el desarrollo, como a consecuencias sobre la madre y sobre el desarrollo posnatal.
- Los beneficios del tratamiento, proporcionados a la gravedad de la psicosis subyacente y los riesgos que supondría una recaída.
- La respuesta previa al tratamiento.

- La posibilidad y alternativas de manejo de posibles recaídas durante el embarazo, y muy especialmente en el posparto inmediato.
- Los riesgos y beneficios asociados a cada opción de tratamiento (o de no tratamiento)
- La importancia de un seguimiento y monitorización cercanos que garanticen una actuación inmediata en el caso de recaída.
- Los riesgos asociados a la interrupción o al cambio de tratamiento durante el embarazo.

La atención previa a la concepción en un embarazo planificado debe comprender aspectos no solo puramente médicos y psiquiátricos, sino información y apoyo relacionados con la crianza, las relaciones de pareja, la nutrición adecuada, el abuso de tóxicos incluyendo el tabaco, las necesidades de alojamiento y recursos económicos suficientes (Klerman, 2008). La administración de suplementos de ácido fólico debe iniciarse en la medida de lo posible previamente a la concepción con el objetivo de alcanzar niveles de folato de 906 nM (Mastroiacovo 2011).

El uso de medicación antipsicótica durante el embarazo sigue siendo una cuestión controvertida, sin que se pueda asegurar que ninguna medicación sea completamente segura (Newport, 2007; Gentile, 2010). La recomendación estándar es la de evitar cualquier tratamiento, en la medida de lo posible, al menos entre la cuarta y la décima semana del embarazo, periodo de mayor riesgo teratogénico. Sin embargo esta recomendación puede no ser realista en un importante porcentaje de las mujeres con psicosis crónica. El uso de APS durante todo el periodo gestacional se correlaciona también con otros riesgos para la madre y el feto, incluyendo incremento de peso y desarrollo de diabetes gestacional en la madre y peso elevado al nacer en el bebé (Newham, 2008). La obesidad materna durante el embarazo se ha correlacionado con el desarrollo de defectos en el tubo neural (Stern, 2012).

La realización de un test de embarazo debe estar entre las pruebas rutinarias a realizar en toda mujer en edad reproductiva durante un ingreso psiquiátrico (Spielvogel, 2010). En el caso de un embarazo no deseado la mujer afectada ha de ser aconsejada acerca de las posibles alternativas para su interrupción. Si por su estado mental no se considera que sea competente para comprender de forma suficiente la situación y sus consecuencias, deberán establecerse los mecanismos necesarios para mejorar dicha competencia y comprensión para que la mujer pueda decidir acerca de la interrupción o la continuación del embarazo de la manera más libre posible (Coverdale, 2004). Es muy importante que los prejuicios del personal asistencial, muy arraigados en lo que concierne a la crianza de hijos por parte de mujeres con problemas graves de salud mental, especialmente esquizofrenia, no se impongan sobre un juicio clínico sosegado y sobre los deseos de la mujer afectada (Coverdale 2010).

En embarazos no planificados, lo más probable es que la mujer conozca que está gestante cuando ya ha transcurrido una gran parte del primer trimestre y de la organogénesis. Por este motivo, al menos teóricamente, pueden haberse producido ya daños, con lo que la efectividad de la retirada de la medicación como medida preventiva de malformaciones es cuestionable. Por otra parte, para que tenga un sentido protector del feto, la supresión del tratamiento sería obligatoriamente abrupta, con el consi-

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

guiente riesgo de descompensación. Por tanto, en estas situaciones, la decisión más sensata parecer la de mantener el tratamiento.

A pesar de estos riesgos, y considerando los que supone una recaída tanto para la madre como para el feto, la interrupción del tratamiento no es una opción razonable en la mayoría de los casos. Mantener el tratamiento AP a la dosis más baja efectiva, evitar combinaciones de fármacos y establecer un seguimiento clínico cercano es probablemente la opción de manejo terapéutico más sensata.

La guía NICE ha incorporado nuevas recomendaciones acerca del uso de medicación con APs durante el embarazo (NICE, 2014)

- Tener en cuenta de forma especial los riesgos de diabetes gestacional y ganancia excesiva de peso asociados al uso de APs atípicos (especialmente olanzapina y clozapina). Incluir consejo acerca de dieta y controlar el peso y la glucemia durante el embarazo.
- Considerar las limitaciones existentes sobre el conocimiento acerca de la seguridad del uso de APs durante el embarazo, la lactancia y el periodo posnatal.
- En el caso de mujeres estabilizadas con una medicación APs y en las que se valore un riesgo significativo de recaída si se suspende el tratamiento, la mejor opción es aconsejar mantenerlo.
- No iniciar tratamiento con APs de acción prolongada a mujeres que deseen quedarse embarazadas, que ya lo estén o que practiquen la lactancia materna, excepto en aquellos casos en los que haya evidencia de buena respuesta y riesgo significativo de abandono del tratamiento y recaída.

A lo largo del embarazo es necesario estar especialmente alerta en relación con ciertas situaciones que afectan más frecuentemente a las mujeres con enfermedades mentales graves, como la esquizofrenia. El riesgo incrementado de desarrollo de diabetes gestacional asociado al uso de antipsicóticos atípicos debe controlarse con una dieta apropiada, control de la ganancia de peso y la realización de un test de tolerancia a la glucosa entre las semanas 24 y la 28. La hipotensión ortostática derivada de los cambios vasculares propios del embarazo puede ser potenciada por algunos antipsicóticos (Shah, 2010).

En el mes previo a la fecha prevista de parto se recomienda reducir la dosis de medicación al mínimo posible para prevenir los posibles efectos secundarios en el recién nacido, que pueden exacerbarse por acumulación por el menor aclaramiento renal en el bebé (Gentile, 2010). Se han descrito efectos tóxicos neonatales relacionados con la toma materna de APs incluyendo inquietud, distonía, hipertonía y temblor (Gentile, 2010). La FDA ha incluido en 2011 advertencias específicas al respecto en los prospectos de la medicación AP, advertencias que inciden de forma especial en los riesgos potenciales de movimientos anormales y síntomas de privación en recién nacidos expuestos a esta clase de medicaciones (FDA, 2011).

La asociación entre abuso de sustancias, especialmente tabaco, y enfermedad mental grave es muy frecuente. El consumo elevado de tabaco se correlaciona con retraso en el crecimiento fetal, parto prematuro y mayor riesgo de muerte perinatal (Wehby, 2011). El uso de otras sustancias adictivas, especialmente el cannabis, está también

muy extendido, tanto en la población general, como en las personas que padecen trastornos mentales graves (Moore, 2010). Existe evidencia de que el abuso de cannabis se correlaciona con alteraciones en el desarrollo fetal, incluyendo la neurogénesis (Gray, 2010). El abuso de alcohol, cocaína y opiáceos durante el embarazo se correlaciona también con toxicidad fetal y complicaciones obstétricas (Madgula, 2011). En este contexto la prevención y el tratamiento de los problemas de abuso de sustancias durante el embarazo debe considerarse una prioridad.

Las madres que padecen trastornos psicóticos pueden sufrir los mismos síntomas posparto que cualquier madre, incluyendo estrés y síntomas depresivos menores, pero la mayor preocupación en estos casos es siempre la aparición de clínica psicótica posparto. El riesgo relativo de padecer síntomas psicóticos posparto es mucho mayor que el de la población general (Nager, 2008); hasta un 25% de las madres que padecen esquizofrenia pueden desarrollar síntomas psicóticos tras dar a luz (Sit, 2006). Es necesario prever adecuadamente esta posibilidad, incluyendo la necesidad de hospitalización psiquiátrica y la restitución del tratamiento AP a dosis plenas inmediatamente después del parto. La lactancia materna ha de ser discutida de forma individualizada, aunque en general puede ser una opción factible (con excepción del tratamiento con clozapina). También se ha correlacionado el uso de olanzapina durante la lactancia con un mayor riesgo de síntomas extrapiramidales en el bebé lactante (Gentile, 2008). En todo caso los datos sobre los riesgos de los APs en la lactancia materna no son bien conocidos y no se pueden establecer recomendaciones definitivas (Gentile, 2008).

### 18.3. RECOMENDACIONES GENERALES

- Aportar información a la paciente, su pareja y entorno de manera continuada y comprensible.
- Procurar una cobertura integral de todas las necesidades de cuidados de la paciente gestante.
- Si es posible, intentar que las 12 primeras semanas sean un periodo libre de tratamiento, interrumpiéndolo de manera paulatina. Si la interrupción no es factible, reducir la dosis a la mínima eficaz y utilizar, en la medida de lo posible, un solo fármaco. La buena respuesta y tolerancia previa a un fármaco concreto es un indicador clínico relevante para la elección. Evitar los fármacos de acción prolongada y preparaciones depot.
- Los suplementos de ácido fólico pueden prevenir el riesgo de defectos del tubo neural, especialmente en gestantes con elevado sobrepeso y deben iniciarse de forma sistemática y lo más precozmente posible.
- En el tercer trimestre, mantener un estrecho seguimiento y valorar necesidades de ajuste de las dosis.
- En el mes previo a la fecha prevista de parto, reducir la dosis de medicación en la medida de lo posible para evitar riesgos de toxicidad neonatal.
- Reinstaurar la medicación a dosis plenas inmediatamente tras el parto para reducir el riesgo de recaída posparto.

### 18.4. Bibliografía

- Cookson J, Hodgson R, Wildgust HJ. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. *J Psychopharmacol.* 2012;26:42–51.
- Coverdale JH, McCullough LB, Chervenak FA. Assisted and surrogate decision making for pregnant patients who have schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2004; 30:659–664.
- Coverdale JH, McCullough LB, Chervenak FA. Ethical issues in managing the pregnancies of patients with schizophrenia. *Curr Womens Health Rev.* 2010;6:63–67.
- FDA Drug Safety Communication: Antipsychotic drug labels updated on use during pregnancy and risk of abnormal muscle movements and withdrawal symptoms in newborns. 2011. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm243903.htm>
- Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast-feeding: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2008;69:666–673.
- Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull.* 2010;36:518–544.
- Gray TR, Eiden RD, Leonard KE y cols. Identifying prenatal cannabis exposure and effects of concurrent tobacco exposure on neonatal growth. *Clin Chem.* 2010;56:1442–1450
- Hollingsworth L. Child custody loss among women with persistent severe mental illness. *Soc Work Res.* 2004;28:199–209.
- Kelly DL, Conley RR. Sexuality and schizophrenia: a review. *Schizophr Bull.* 2004;30:767–779.
- Klerman LV, Jack BW, Coonrod DV y cols. The clinical content of preconception care: care of psychosocial stressors. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199(Suppl 2):S362–S366.
- Madgula RM, Groshkova T, Mayet S. Illicit drug use in pregnancy: effects and management. *Expert Rev Obstet Gynecol.* 2011;6:179–192.
- Mastroiacovo P, Leoncini E. More folic acid, the five questions: why, who, when, how much, and how. *Bio- Factors.* 2011;37:272–279.
- Miller LJ. Sexuality, reproduction, and family planning in women with schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1997;23:623–635.
- Moore DG, Turner JJT, Parrott AC y cols. During pregnancy, recreational drug-using women stop taking ecstasy (MDMA) and reduce alcohol consumption but continue to smoke tobacco and cannabis. *J Psychopharmacol.* 2010;24:1403–1410.
- Nager A, Dundquist K, Ramírez-León V y cols. Obstetric complications and postpartum psychosis: a follow-up study of 1.1 million first-time mothers between 1975 and 2003 in Sweden. *Acta Psychiatr Scand.* 2008;117:12–19.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2014). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance. Disponible en: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg192>
- Newham JJ, Thomas SH, Macritchie K y cols. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry.* 2008;192:333–337.
- Newport DJ, Calamaras MR, Devane CL y cols. Atypical administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry.* 2007;164:1214–1220.
- Shah A, Christopherson R. Prenatal care for women with schizophrenia. *Curr Womens Health Rev.* 2010;6:28–33.
- Shibli-Rahhal A, Schlechte J. Hyperprolactinemia and infertility. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40:837–846.

- Shim JC, Shin JG, Kelly DL y cols. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for anti-psychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry*. 2007;164:1404–1410.
- Sit D, Rothschild AJ, Wisner KL. A review of postpartum psychosis. *J Womens Health*. 2006;15:352–368.
- Spielvogel AM, Lee EK. Indication for psychiatric inpatient hospitalization for pregnant psychotic women. *Curr Womens Health Rev*. 2010;6:44–50.
- Stern SJ, Matok I, Kapur B y cols. Dosage requirements for periconceptional folic acid supplementation: accounting for BMI and lean body weight. *J Obstet Gynaecol Can*. 2012;34:374–378.
- Wehby GL, Prater K, McCarthy AM y cols. The impact of maternal smoking during pregnancy on early child neurodevelopment. *J Hum Cap*. 2011;5:207–254.
- Yasui-Furukori N, Furukori H, Sugawara N y cols. Dose-dependent effects of adjunctive treatment with aripiprazole on hyperprolactinemia induced by risperidone in female patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol*. 2010; 30: 596-9.

### CAPÍTULO 19

#### El tratamiento particular de la psicosis puerperal

##### 19.1. INTRODUCCIÓN

El periodo postparto es un periodo de alto riesgo para el inicio o la recaída de una patología psiquiátrica. La aparición de alteraciones emocionales y síntomas psiquiátricos es muy frecuente; diversos grados de labilidad emocional y tristeza (los llamados comúnmente “maternity blues”) pueden aparecer hasta en un 50% de las madres en los primeros días tras el parto. Síntomas depresivos de cierta entidad, clínicamente relevantes, pueden afectar hasta a un 10% de las madres en el primer año tras el parto. Las mujeres tienen mayor riesgo de presentar un episodio maniaco o psicótico en el mes posterior a su primer parto que en cualquier otro momento de su vida. La psicosis puerperal (PP) es la forma más grave de enfermedad mental propia del postparto.

La prevalencia de la PP en la población general se estima en 1-2 casos por mil nacimientos. Pero esta tasa es hasta 100 veces mayor en mujeres con diagnóstico de TAB o antecedentes de psicosis postparto (Stewart y cols., 1991). La PP puede representar una exacerbación de una patología psiquiátrica preexistente o constituir el primer episodio de un trastorno psiquiátrico. El TAB y en menor medida la Esquizofrenia, tienen elevada prevalencia de psicosis en el postparto.

La aparición de síntomas psicóticos en el periodo postparto es una de las condiciones psiquiátricas que presenta mayores problemas de tratamiento. La seguridad de la madre y del niño, así como el apoyo a familiares y allegados son factores fundamentales a afrontar en una situación clínica que ocasionalmente puede conllevar consecuencias extremadamente trágicas, incluyendo el suicidio de la madre e incluso el infanticidio.

##### 19.2. ETIOLOGÍA

La evidencia sugiere que la mayor parte de los casos de PP representan un episodio de psicosis afectiva temporalmente ligado al parto; la PP es la manifestación de una vulnerabilidad a los trastornos afectivos con el parto como factor precipitante. El diagnóstico principal a considerar en una mujer que presenta un episodio de PP es el TAB. Un episodio psicótico en el periodo postparto predice de forma significativa la aparición de un trastorno bipolar en el futuro y puede considerarse un marcador de bipolaridad (Munk-Olsen y cols., 2011).

El factor de riesgo más importante y establecido para la susceptibilidad al desarrollo de la PP es la historia personal de TAB o episodios previos de PP. Las mujeres con TAB tienen elevado riesgo de presentar psicosis puerperal. Se estima que el 25-50% de las mujeres con antecedentes de TAB experimentarán un episodio de PP. Este porcentaje asciende al 74% cuando además presentan antecedentes familiares de PP (Jones y cols., 2001). Las mujeres con antecedentes previos de psicosis postparto tienen un riesgo muy elevado de recurrencia en subsiguientes partos, estimado de hasta un 50% (Robertson y cols., 2005).

Se ha descrito la asociación entre el riesgo de PP con la retirada del tratamiento durante el embarazo en mujeres previamente diagnosticadas de trastorno bipolar. Las mujeres con trastorno bipolar que suspenden su tratamiento durante el embarazo, especialmente el litio, tienen un riesgo incrementado de recurrencia de enfermedad bipolar en el postparto (Viguera y cols., 2000; Viguera y cols., 2007).

Entre los factores obstétricos relacionados con el riesgo de psicosis puerperal el más establecido es el de primiparidad (Munk-Olsen y cols., 2014). No se ha encontrado una asociación clara entre factores de estrés vital y un incremento de riesgo de psicosis puerperal, aunque la presencia de una pareja que preste apoyo emocional significativo parece ser un factor protector (Dowlatshahi y cols., 1990). No se han encontrado hallazgos consistentes que correlacionen el riesgo con factores hormonales concretos. Existe alguna evidencia de alteraciones inmunoneuroendocrinas (Bergink y cols., 2013). Aunque la privación de sueño podría estar relacionada como factor precipitante de la PP, esta hipótesis no ha sido extensamente estudiada (Bilszta y cols., 2010).

La evidencia creciente apoya la implicación de la genética en la PP (Jones y cols., 2007). Los episodios psicóticos puerperales pueden ser un marcador genético para una forma familiar de trastorno bipolar con una susceptibilidad familiar a la presentación de episodios en el postparto. La PP afecta al 74% de las mujeres con TAB y un familiar de primer grado con historia de PP en comparación con el 30% de mujeres con TAB sin historia familiar de PP. Se ha sugerido que esta vulnerabilidad a la precipitación de episodios psicóticos tras el parto podría definir un subtipo genéticamente relevante de TAB (Jones y cols., 2001).

### 19.3. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Las manifestaciones clínicas de la psicosis puerperal se presentan de forma temprana tras el parto. La mayoría de los episodios de psicosis postparto se inician en las dos semanas posteriores al parto y en más del 50% de los casos los primeros síntomas se muestran antes del tercer día tras el parto. El inicio brusco con la rápida progresión de los síntomas así como el curso fluctuante tanto en la intensidad clínica como en el estado de ánimo, son características típicas de la psicosis postparto.

Se trata de un cuadro clínico complejo con presencia de clínica afectiva, psicótica y confusional. Las alteraciones del humor fluctúan rápidamente entre la exaltación y la depresión con marcada labilidad afectiva. La presencia de ideas delirantes, alucinaciones (visuales, olfatorias y auditivas) y un contexto general de perplejidad y confusión son características. De hecho son muy frecuentes los síntomas atípicos, similares a los episodios de delirium, con desorientación, perplejidad, falsos reconocimientos, desrealización y despersonalización. Existe un elevado riesgo de suicidio, que llega a afectar a un 4% de las mujeres con PP (Pfuhlmann y cols., 2002). La conducta homicida ocurre más raramente en la PP; hasta el 53% de las mujeres con PP presentan ideas delirantes referidas al neonato (Chandra y cols., 2006) pero solo el 9% presentan ideas lesivas hacia el bebé (Kumar y cols., 1995). La desorganización y la sintomatología psicótica puede llevar a la madre a presentar conductas negligentes en los cuidados del niño. Es fundamental explorar y considerar la presencia de ideación auto o heterolítica en todos los casos de PP.

### 19.4. CLASIFICACIÓN DIAGNÓSTICA

La clasificación de la patología del postparto ha sido objeto de controversia. Las actuales clasificaciones diagnósticas no reconocen la PP como una entidad diagnóstica diferenciada y utilizan el periodo postparto o periparto únicamente como especificador de la patología diagnóstica (trastornos del estado de ánimo, trastorno psicótico breve o trastorno psicótico no especificado). La PP se diagnostica en una categoría específica y si sucede entre las 4 o 6 semanas postparto (según DSM y CIE respectivamente) se añade el especificador. En el DSM-V se incluye el especificador “periparto” para los episodios bipolares y depresivos y “postparto” para los episodios psicóticos breves. En la CIE-10 se incluye una categoría entre los Trastornos del comportamiento asociados a disfunciones fisiológicas y a factores somáticos, que son los “Trastornos asociados al puerperio y no clasificados en otras categorías” (F53), pero la instrucción es que solo es aplicable en los cuadros que no cumplen con los criterios para trastornos clasificados en otra categoría y que debería reservarse únicamente para investigación o circunstancias excepcionales. Lo habitual es codificar según el tipo de trastorno mental y utilizar un segundo código (099.3), que indicaría la asociación con el puerperio.

### 19.5. EVALUACIÓN CLÍNICA

La evaluación clínica de la psicosis postparto requiere una valoración cuidadosa y pormenorizada incluyendo exploración física y neurológica, pruebas de laboratorio y de neuroimagen para descartar causas orgánicas subyacentes, especialmente importantes, dada la similitud de los síntomas con episodios confusionales y de delirium comúnmente asociados a patologías orgánicas de gravedad. El diagnóstico diferencial debe incluir eclampsia, patología infecciosa, alteraciones metabólicas, accidentes cerebrovasculares y toxicidad por drogas. Es especialmente relevante la evaluación de la función tiroidea, dada la frecuente asociación entre tiroiditis autoinmune y primer episodio de psicosis postparto, así como de riesgo de fallo tiroideo (Bergink y cols., 2011).

La evaluación del riesgo suicida y de conducta violenta hacia el bebé, derivada de síntomas psicóticos es prioritaria y jamás debe de ser minimizada.

### 19.6. TRATAMIENTO

La psicosis postparto es una urgencia psiquiátrica que requiere una atención médica inmediata y que en la mayoría de los casos va a precisar de un ingreso hospitalario para garantizar el tratamiento adecuado y la seguridad de la madre y del lactante. Los síntomas de la PP a menudo progresan de forma rápida e imprevisible por lo que en líneas generales suele ser preciso su manejo en régimen de hospitalización.

Las guías clínicas actuales recomiendan siempre que sea posible el ingreso de la madre acompañada se su hijo en unidades específicas (Mother Baby Units). Estas unidades evitan la separación de la madre y lactante, facilitan la lactancia materna (LM), favorecen la relación materno filial y procuran apoyo a la pareja y familiares, así como información y educación sobre la enfermedad y la prevención de posibles

episodios futuros. La falta de facilidades para el ingreso conjunto de la madre y el bebé implica diversos problemas incluyendo el rechazo y angustia de la madre, la imposibilidad para la lactancia, mayores dificultades en la evaluación diagnóstica, estancias hospitalaria más prolongadas y una sobrecarga para la pareja y la familia en un momento de especial fragilidad. En países como el Reino Unido las guías NICE recomiendan el tratamiento específico de madres afectadas por psicosis postparto en unidades especializadas y en compañía de sus bebés (NICE, 2014).

En la fase aguda el tratamiento psicofarmacológico constituye la primera línea de tratamiento. Los aspectos relacionados con el tratamiento farmacológico cuentan con particularidades idiosincráticas, incluyendo aspectos farmacodinámicos y farmacocinéticos y la afectación de la capacidad de cuidados de la madre, incluyendo la lactancia y la atención al bebé.

Los tratamientos más generalizados implican a las BDZs, los APs y el litio, de manera secuencial o conjunta. La elección del fármaco ha de estar guiado por el perfil sintomático, la historia de la enfermedad y los antecedentes de respuesta favorable a fármacos. El insomnio ha de tratarse de forma intensiva. El tratamiento con TEC es altamente efectivo y se debe plantear en los casos en los que se necesita una respuesta rápida, por la gravedad sintomática o el elevado riesgo de suicidio, o ante la falta de respuesta a los tratamientos convencionales (Sharma, 2003). Se desaconsejan los ADs por el riesgo de precipitar episodios mixtos o ciclos rápidos. Respecto a la terapia hormonal, a día de hoy los datos disponibles no permiten concluir que exista evidencia sobre su eficacia, limitada a casos aislados (Boyce y cols., 2010).

La opción de LM precisa una valoración individualizada, para cada caso, de la relación riesgo/beneficio. Durante la fase aguda de la PP la LM resulta compleja por diversos motivos: la situación clínica de la madre en la fase aguda de la enfermedad, la posible terapia combinada de fármacos, frecuentemente a dosis moderadas o altas, los posibles efectos secundarios en la madre, como la sedación, y la necesidad de respetar las horas de descanso nocturno de la madre, suponen en muchas ocasiones obstáculos insalvables para una LM segura.

Antes del alta hospitalaria se recomienda disponer de un plan de seguimiento preestablecido. El apoyo a la madre, su pareja y a los familiares cercanos es un elemento fundamental de los cuidados. En el 50% de los casos la PP es la primera manifestación de una patología psiquiátrica. El inicio brusco del cuadro y el rápido deterioro clínico suponen un impacto emocional enorme en el cónyuge y familiares en un momento de tan elevada sensibilidad emocional como es el postparto. La información continuada, el apoyo y el consejo profesional son esenciales. De cara al alta al domicilio es fundamental destacar la importancia de mantener un adecuado descanso nocturno, disminuir en la medida de lo posible los factores de estrés y la indicación de proporcionar ayuda y supervisión al inicio en las tareas de maternaje. Tanto el ginecólogo como el pediatra deben conocer el estado mental de la madre. También ha de informarse a la paciente y su pareja sobre el riesgo de padecer una recurrencia en posteriores embarazos o fuera del periodo postparto.

Un factor adicional es la preocupación que la situación genera acerca de la capacidad

de la madre para cuidar y atender a su hijo, no solo obviamente en la situación aguda, sino en el futuro inmediato y en el medio plazo. El impacto de la enfermedad sobre el cuidado y crianza del recién nacido solo puede evaluarse de forma individual, y está más relacionado con la enfermedad de base, la situación psicosocial y el apoyo de la pareja y familiar que con la gravedad del episodio agudo. Es evidente que una madre con un diagnóstico previo de esquizofrenia, con síntomas persistentes, problemas asociados de abuso de sustancias, situación de exclusión social, sin apoyo parental y familiar precisará un plan de seguimiento y apoyo muy importante para garantizar la seguridad y cuidados adecuados, tanto de la madre como del hijo. El diagnóstico subyacente es un factor predictor muy importante, pero no debe condicionar las expectativas sobre la capacidad y competencia de la madre para la crianza; muchas mujeres que padecen esquizofrenia son madres competentes, tanto afectivamente como en su capacidad para procurar cuidados.

### 19.7. PREVENCIÓN

La detección precoz de las mujeres en riesgo de PP es fundamental. Los factores de riesgo de PP son fácilmente identificables y altamente predictivos. Las mujeres con un episodio previo de PP o con antecedentes de TAB y las mujeres con antecedentes familiares de PP constituyen los casos de alto riesgo para la PP. Se recomienda recoger los antecedentes personales y familiares de patología psiquiátrica durante el seguimiento obstétrico a todas las mujeres y derivar el caso con antecedentes personales o familiares de riesgo al especialista. No obstante, en el 50% de los casos de PP las mujeres no presentan antecedentes que sugieran se trate de casos de alto riesgo (Blackmore y cols., 2013).

Puesto que está bien documentado que los antecedentes de un TAB o de una PP son factores de riesgo significativos para una recaída en el postparto, las estrategias preventivas en estos casos son necesarias. Se ha establecido la eficacia del tratamiento profiláctico en el postparto inmediato para las mujeres con alto riesgo de psicosis puerperal. El tratamiento preventivo se basa en la farmacoterapia. No hay ensayos clínicos controlados sobre las intervenciones preventivas en la PP.

El litio es el fármaco sobre el que se dispone de mayor evidencia como tratamiento preventivo de la PP en pacientes de riesgo. Varios estudios han mostrado la efectividad del litio, incluyendo su uso durante el embarazo o iniciado de forma inmediata tras el parto. Existen datos que sugieren que la estrategia de prevención puede ser distinta en el caso de pacientes con diagnóstico de trastorno bipolar y las que limitan los episodios de psicosis a los periodos postparto. En pacientes con antecedentes de PP limitados al periodo postparto, el tratamiento preventivo con litio inmediatamente tras el parto ha demostrado reducir de forma significativa la tasa de recaídas en el postparto (Bergink y cols., 2012). El litio introducido en el tercer trimestre de gestación es más controvertido. Algunas guías también plantean el uso de APs como alternativa terapéutica en la profilaxis de la PP, aunque únicamente han sido estudiados en pequeñas series de casos (Sharma y cols., 2006). El VPA administrado inmediatamente tras el parto no ha demostrado ser eficaz en la prevención de epi-

sodios puerperales en mujeres con TAB (Wisner y cols., 2004). Los resultados sobre el tratamiento hormonal preventivo han arrojado resultados equívocos. En el caso de las pacientes con TAB la eficacia de una estrategia preventiva limitada al periodo postparto tuvo una efectividad mucho menor. El tratamiento profiláctico mantenido durante el embarazo es importante tanto para mantener la estabilidad afectiva durante el embarazo como para prevenir una recaída en el postparto (Bergink y cols., 2012; Wessloo y cols., 2015). No obstante, en el caso de que el tratamiento se haya suspendido durante el embarazo, se recomienda reintroducirlo inmediatamente tras el parto (Wisner y cols., 2004).

Aunque el litio se presenta en repetidas guías como desaconsejado durante la LM, recientes grupos de trabajo no consideran el litio absolutamente contraindicado, ya que las concentraciones plasmáticas halladas en el lactante son sustancialmente inferiores que las clásicamente estimadas y plantean que el litio se podría emplear con precaución durante la LM si es en monoterapia, en lactantes sanos a término y con una adecuada monitorización del estado clínico del lactante, para poder detectar efectos perjudiciales. Recomiendan monitorizar en el lactante los niveles plasmáticos de litio, función renal y función tiroidea cada 8-12 semanas durante el tratamiento materno con litio (Viguera y cols., 2007). En el caso de pacientes de riesgo para la PP, pero estabilizadas en tratamiento profiláctico con litio en monoterapia y deseo de LM, es posible valorar de forma individualizada de acuerdo con la madre y con un seguimiento estrecho del lactante la posibilidad de mantener la LM. En el caso de tratamiento profiláctico con APs (salvo con clozapina, contraindicada en la LM) y siempre que se empleen en monoterapia y a dosis bajas, es posible valorar de forma individualizada la compatibilidad con la LM.

**TABLA 19.1: ALGUNAS RECOMENDACIONES DE BUENA PRÁCTICA CLÍNICA EN LA PSICOSIS PUERPERAL (Austin y cols., 2011)**

- Si se decide no reiniciar un estabilizador del ánimo inmediatamente tras el parto, se debe establecer una monitorización estrecha que permita la identificación de una posible recaída de forma precoz (recomendación 41).
- El litio pasa a la leche materna de manera más variable que otros psicofármacos. Si la mujer decide optar por la LM, el litio ha de utilizarse con especial precaución, y debe incluir una vigilancia cercana del bebé (recomendación 42).
- Cuando sea posible, la clozapina debe evitarse en madres lactantes, tanto por sus elevadas concentraciones en la leche materna como por sus potenciales efectos tóxicos específicos (recomendación 43).
- Si se prescriben APs deben recomendarse a la mujer medidas de control del peso como el ejercicio físico y la dieta (recomendación 44).

### 19.8. EVOLUCIÓN Y PRONÓSTICO

El principal diagnóstico psiquiátrico a considerar en un episodio de PP es el TAB. Si bien en la esquizofrenia se ha descrito riesgo de exacerbación en el postparto, diferentes estudios han mostrado cifras muy bajas de esquizofrenia en los primeros episodios de inicio en el postparto (3,4-4,5%) (Kendell y cols., 1987).

Los casos de PP limitados al postparto están asociados a un mejor pronóstico que los casos que experimentan manía o psicosis también fuera del periodo postparto. Sin embargo solo un 20% de los casos de PP no van a presentar psicopatología adicional fuera del periodo postparto (Pfuhmann y cols., 1999), siendo las recaídas frecuentes. Una mujer que experimenta una PP tiene elevado riesgo de presentar episodios bipolares puerperales y no puerperales. Una historia familiar de enfermedad mental predice un mayor riesgo de recaída fuera del periodo postparto (Robertson y cols., 2005). Se estima que el 69% de las mujeres que experimentan un episodio de PP van a presentar un episodio afectivo posterior fuera del periodo postparto y que el 54% presentan una recaída en posteriores embarazos. Conviene advertir a la mujer de que evitar nuevos embarazos no garantiza evitar nuevas recaídas (Blackmore y cols., 2013).

Sin tratamiento, la PP se puede prolongar durante meses, con los riesgos que ello conlleva para la madre y el lactante. Con el tratamiento adecuado los síntomas de la PP se resuelven en el plazo de unas semanas, reduciéndose los riesgos asociados para la madre y para el lactante (Essali y cols., 2013). La identificación de los casos de riesgo y la profilaxis así como la detección precoz de los síntomas y el tratamiento adecuado son fundamentales para la evolución del trastorno.

### 19.9. Bibliografía

- Austin M-P, Highet N and the Guidelines Expert Advisory Committee (2011). *Clinical practice guidelines for depression and related disorders – anxiety, bipolar disorder and puerperal psychosis - in the perinatal period. A guideline for primary care health professionals. Melbourne: beyondblue: the national depression initiative.*
- Bergink V, Kushner SA, Pop V y cols. *Prevalence of autoimmune thyroid dysfunction in postpartum psychosis. BJP. 2011; 198:264-268.*
- Bergink V, Bouvy PF, Vervoort JS y cols. *Prevention of postpartum psychosis and mania in women at high risk. Am J Psychiatry. 2012;169(6):609-15.*
- Bergink V, Burgerhout KM, Weigelt K y cols. *Immune system dysregulation in first-onset postpartum psychosis. Biol Psychiatry. 2013; 73: 1000-1007.*
- Bilszta JLC, Meyer D, Buist AE. *Bipolar affective disorder in the postnatal period: investigating the role of sleep. Bipolar Disord. 2010; 12: 568-78.*
- Blackmore ER, Rubinow DR, O'Connor TG y cols. *Reproductive outcomes and risk of subsequent illness in women diagnosed with postpartum psychosis. Bipolar disord. 2013; 15: 394-404.*
- Boyce P, Barriball E. *Puerperal psychosis. Arch Womens Ment Health. 2010;13(1):45-7.*
- Chandra PS, Bhargavaraman RP, Raghunandan VN y cols. *Delusions related to infant and their association with mother-infant interactions in postpartum psychotic disorders. Arch Womens Ment Health. 2006;9(5):285-8.*

- Dowlatshahi D, Paykel ES. Life events and social stress in puerperal psychoses: absence of effect. *Psychol Med.* 1990; 20: 655–62.
- Essali A, Alabed S, Guul A. Preventive interventions for postnatal psychosis (Review). *The Cochrane Collaboration.* 2013.
- Jones I, Craddock N. Familiality of the puerperal trigger in bipolar disorder: results of a family study. *Am J Psychiatry.* 2001; 158:913-917.
- Jones I, Craddock N. Searching for the puerperal trigger: molecular genetic studies of bipolar affective puerperal psychosis. *Psychopharmacol Bull.* 2007; 40: 115–28.
- Kendell RE, Chalmers JC, Platz C. Epidemiology of puerperal psychoses. *Br J Psychiatry.* 1987; 150: 662-673.
- Kumar R, Marks M, Platz C. Clinical survey of a psychiatric mother and baby unit: Characteristics of 100 consecutive admissions. *J Affective Disord.* 1995; 33:11.
- Munk-Olsen T, Munk Laursen T, Meltzer-Brody S y cols. Psychiatric Disorders With Postpartum Onset. Possible Early Manifestations of Bipolar Affective Disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 2012; 69(4):428-434.
- Munk-Olsen T, Jones I, Laursen TM. Birth order and postpartum psychiatric disorders. *Bipolar Disord.* 2014; 16: 300–07.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) (2014). Antenatal and postnatal mental health: clinical management and service guidance.
- Pfuhlmann B, Franzek E, Beckmann H y cols. Long-term course and outcome of severe postpartum psychiatric disorders. *Psychopatology.* 1999; 32:192-202.
- Pfuhlmann B, Stoeber G, Beckmann H. Postpartum psychoses: Prognosis, risk factors, and treatment. *Curr Psychiatr Rep.* 2002; 4: 185.
- Robertson E, Jones I, Haque S y cols. Risk of puerperal and non-puerperal recurrence of illness following bipolar affective puerperal (post-partum) psychoses. *Br J Psychiatry.* 2005;186: 258-259.
- Sharma V, Smith A, Mazmanian D. Olanzapine in the prevention of postpartum psychoses and mood episodes in bipolar disorder. *Bipolar disord.* 2006; 8: 400-404.
- Sharma V. Pharmacotherapy of postpartum psychosis. *Expert opinion on Pharmacotherapy.* 2003; 4(10): 1651-1658.
- Stewart DE, Klompenhouwer JL, Kendell RE y cols. Prophylactic lithium in puerperal psychosis. The experience of three centres. *Br J Psychiatry.* 1991;158:393–7.
- Viguera AC, Nonacs R, Cohen IS y cols. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women after discontinuation of lithium maintenance. *Am J Psychiatry.* 2000; 157: 179-184.
- Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ y cols. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry.* 2007; 164: 1817-24.
- Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J y cols. Lithium in Breast Milk and Nursing Infants: Clinical Implications. *Am J Psychiatry.* 2007; 164:342–345.
- Wesseloo R, Kamperman AM, Munk-Olsen T y cols. Risk Of Postpartum Relapse In Bipolar Disorder And Postpartum Psychosis: A Systematic Review And Meta- Analysis. *AJP in Advance;* 2015.
- Wisner KL, Hanusa BH, Peindl KS y cols. Prevention of postpartum episodes in women with bipolar disorder. *Biol Psychiatry.* 2004;56(8):592-6.

### CAPÍTULO 20

#### El tratamiento de los trastornos adictivos en el embarazo

##### 20.1. INTRODUCCIÓN

Es bien conocido que el uso de alcohol y otras sustancias durante el embarazo expone a las madres y a sus hijos a consecuencias adversas para ambos: elevan el riesgo de aborto, parto prematuro, crecimiento intrauterino retardado, abrupcio placentae, hemorragia intraventricular, muerte fetal intrauterina, síndromes de abstinencia y otros efectos en el neurodesarrollo (Minnes y cols., 2011). Con frecuencia, además de los efectos directos de las sustancias que llegan al feto, están las circunstancias adversas de las madres con trastornos adictivos, que condicionan peor atención obstétrica, mayor frecuencia de infecciones, peor nutrición y cuidados perinatales.

La información sobre la prevalencia del consumo de sustancias durante el embarazo es limitada. Hasta el inicio del primer trimestre, en que la gestante conoce su estado, y salvo que haya habido cambios previos preparando el embarazo, debe considerarse la frecuencia de consumo de la población general de mujeres en edad fértil. Los patrones de consumo varían notablemente según zonas geográficas y poblaciones a estudio. Con frecuencia se consumen varias sustancias a la vez. Algunas investigaciones nacionales recientes ilustran la frecuencia del problema. En un estudio reciente, realizado en Málaga (Blasco-Alonso y cols., 2015,) la prevalencia de consumo en cada uno de los trimestres resultó ser respectivamente del 21.2%, 18.5% y 13.3% para el tabaco; 40.7%, 23.1% y 17.1% para el alcohol y del 4.8%, 1.9% y 1.2% para el cannabis. Un estudio realizado en Barcelona sobre muestras de meconio observó que un 5.3% eran positivas a cannabis, un 4.7% a heroína y un 2.6% a cocaína (García-Algar y cols., 2009). Tal como los autores señalan, son unas cifras excepcionalmente altas y muestran cómo, al menos en determinadas áreas, es un hecho frecuente también el consumo de sustancias ilícitas, con importantes implicaciones en el diseño de los programas de apoyo terapéutico a mujeres embarazadas.

El embarazo es un periodo muy especial para la vida de las mujeres, en el que se muestran especialmente sensibles a cambios en el estilo de vida como la alimentación y el uso de sustancias. El descubrimiento y popularización del Síndrome Alcohólico Fetal (SAF) ha fomentado que muchas mujeres se abstengan completamente de usar alcohol a lo largo del embarazo. Otras conductas adictivas, sin embargo, como fumar, parecen presentar mayor dificultad para ser cambiadas, a pesar de evidencias de impacto adverso para el feto en desarrollo. Como el embarazo es un periodo limitado en el tiempo, intervenciones agresivas pueden ser eficaces y eficientes para ayudar en estos casos (López y cols., 2015). En un estudio nacional realizado en Estados Unidos, la media de abandono del uso de sustancias durante el embarazo fue del 57%, pero, desgraciadamente, con frecuencia recaían tras el parto aunque no hasta el nivel previo, lo que hace preciso continuar los apoyos y las intervenciones tras el parto (Ebrahim, 2003).

En este capítulo se ofrece una visión general de los efectos del uso de sustancias durante el embarazo y de cómo desarrollar intervenciones terapéuticas.

## 20.2. VISIÓN GENERAL DE LAS SUSTANCIAS Y EL EMBARAZO

### 20.2.1. Alcohol

El alcohol etílico atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica fetal con facilidad. Los niveles de alcohol en sangre fetal se acercan a los de sangre materna a las dos horas de la ingesta. La eliminación del alcohol depende principalmente de la capacidad metabólica de la madre. Esta capacidad varía según polimorfismos enzimáticos, haciendo variable la susceptibilidad a los efectos causados por el alcohol.

El alcohol es un teratógeno con potencial para causar daño en todos los estadios del embarazo. Este potencial es conocido desde la antigüedad y algunos autores destacan este texto de la Biblia: "...Y díjome: He aquí que tú concebirás, y parirás un hijo; por tanto, ahora no bebas vino, ni sidra..." (Jueces 13,7). A pesar de ello, sigue siendo la primera causa prevenible de defectos congénitos y deficiencia mental en países desarrollados (Astley, 2013). Los efectos varían según la cuantía y patrón de consumo, edad materna, genética, nutrición y hábito tabáquico, entre otros factores.

No se ha establecido un nivel de consumo seguro y la recomendación es interrumpir completamente el consumo de alcohol antes y durante el embarazo por el alto riesgo que conlleva.

El término Espectro Alcohólico Fetal (EAF) se utiliza para describir el rango de efectos físicos, mentales, cognitivos y conductuales causados por la exposición prenatal al alcohol. Incluye el SAF completo, síndromes parciales y los trastornos del neurodesarrollo relacionados con alcohol. El término SAF fue utilizado por primera vez en 1973 por Jones y Smith para describir un patrón que incluía anomalías craneofaciales (pliegues palpebrales cortos, un philtrum plano o indefinido, y un labio superior delgado), retraso de crecimiento pre y posnatal y trastornos funcionales del SNC. Con frecuencia asocia otras malformaciones: cardíacas, oculares, auditivas, renales y esqueléticas. Las consecuencias en el neurodesarrollo perduran a lo largo de la vida.

El momento de la gestación en que se produce la exposición determina la naturaleza del daño: durante el primer trimestre se asocia con anomalías faciales y estructurales incluyendo cerebrales, en el segundo trimestre incrementa el riesgo de aborto espontáneo y en el tercer trimestre afecta principalmente al peso, longitud y crecimiento cerebral. Los efectos en el neurodesarrollo pueden ocurrir a lo largo de todo el embarazo, sin necesidad de malformaciones faciales o cerebrales (Feldman, 2012).

### 20.2.2. Tabaco

Fumar y la exposición pasiva al humo de tabaco durante el embarazo son unos de los factores de riesgo modificables más importantes. Resulta embrio y fetotóxico. La nicotina y la cotinina, principal metabolito, atraviesan la barrera hematoplacentaria y alcanzan mayor concentración en el feto que en la madre. También contribuyen miles de otros productos químicos presentes en los cigarrillos.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Se ha relacionado el tabaquismo materno activo o pasivo con complicaciones obstétricas y gestacionales, como el embarazo extrauterino o la enfermedad inflamatoria pélvica. El riesgo de embarazo ectópico se triplica en mujeres que fuman más de 20 cigarrillos al día (Handler, 1989). El desprendimiento prematuro de placenta, la ruptura precoz de membranas y la pérdida de líquido amniótico son de 2 a 5 veces más frecuentes en fumadoras (Zdravkovic y cols., 2005). Fumar provoca un riesgo 23% mayor de abortos, con una relación dosis-efecto, de forma que cada cigarrillo fumado al día incrementa un 1% el riesgo. En menor medida, también las fumadoras pasivas ven aumentado este riesgo (Pineles y cols., 2014). Fumar y la exposición al humo ambiental de tabaco se han asociado a nacimientos pretérmino con efecto dosis-respuesta, con riesgos relativos aproximados de 1,5 a 2,5 (Fantuzzi y cols., 2007). Hay informes de que fumar disminuye la incidencia de preeclampsia, pero parece ser un efecto tardío de fumar, no mediado por la nicotina y queda muy lejos de compensar otros efectos nocivos (Wikstrom, 2010).

Aunque no se conoce una teratogenia ligada específicamente, fumar durante el embarazo parece incrementar el riesgo de malformaciones: hendiduras labiales o palatinas, gastrosquisis, atresia anal, defectos cardiacos, agenesia o hipoplasia renal bilateral, malformaciones en dedos y extremidades, que podrían estar en relación con la incapacidad del feto para metabolizar los miles de productos químicos que se incorporan al organismo al fumar (Lammer y cols., 2005).

Fumar está asociado con una reducción en el peso del neonato de 200 gramos aproximadamente, dependiendo del número de cigarrillos. Se cree que contribuyen cambios en la circulación placentaria y el efecto hipoxémico del monóxido de carbono. Abandonar el consumo de tabaco en estadios tempranos de embarazo revierte este efecto (Rogers, 2009).

Al nacer, los niños expuestos a nicotina se muestran más irritables, con mayores dificultades de autorregulación en el primer mes y mayores necesidades de autocuidados. Se aprecian alteraciones persistentes en el desarrollo en seguimientos hasta los 16 a 18 años, incluyendo menores capacidades lingüísticas, peor rendimiento cognitivo y dificultades para la atención y conducta (Ross y cols., 2015). Cada vez hay más evidencias de que los hijos de mujeres fumadoras durante el embarazo tienen mayor propensión a desarrollar adicción a la nicotina en la edad adulta, independientemente de la exposición ambiental. Intervenciones eficaces dirigidas a que la mujer embarazada y sus familiares dejen de fumar podrían producir beneficios no solo para los padres, feto y hermanos, sino también para la transmisión familiar del hábito tabáquico ahorrando la exposición a futuras generaciones (Alberg y Korte, 2014). Los efectos postnatales son descritos en el capítulo 24.

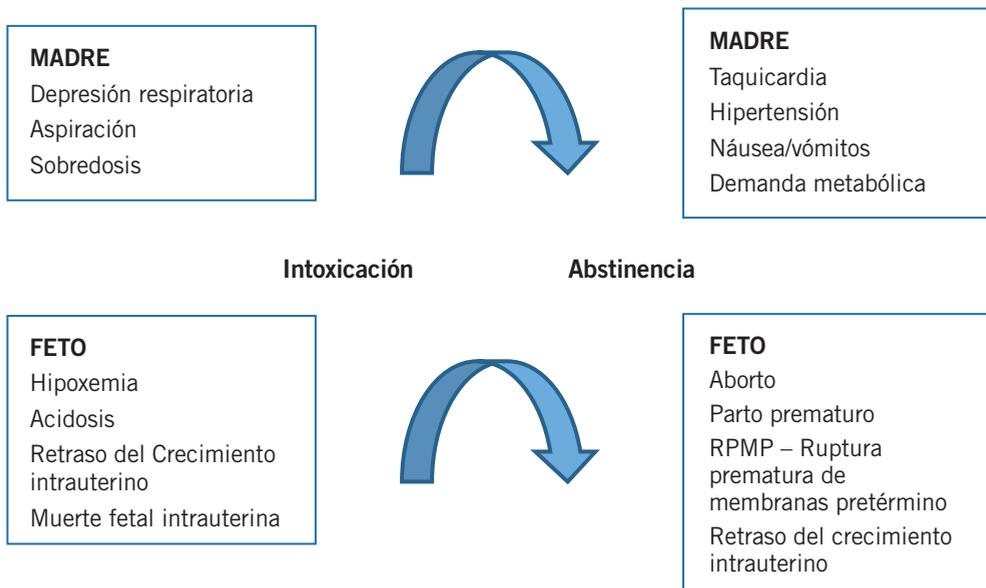
### 20.2.3. Opioides

No existe mucha información en nuestro país sobre la prevalencia del uso opioides durante el embarazo. Los últimos estudios realizados en población general por el Plan Nacional Sobre Drogas, ESTUDES 2012 – Estudiantes de Enseñanzas Secundarias, de 14 a 18 años – y EDADES 2013 – residentes en hogares, de 15 a 64 años –, orientan a un uso en los últimos 12 meses entre el 0.7% y el 0.1% respectivamente,

y alguna vez a lo largo de la vida de menos del 1%. En estos estudios las poblaciones problemáticas posiblemente no están recogidas de forma correcta. García-Algar y cols. informan, en 2009, sobre una muestra de pacientes de un área desfavorecida de Barcelona: el 4.7% de muestras de meconio son positivas para heroína. Los estudios norteamericanos alertan del incremento en la prescripción de analgésicos opioides y su uso entre las mujeres embarazadas, llegando a cifras del 14% al 22% de mujeres a quienes son prescritos a lo largo del embarazo (Volkow, 2016).

Los opioides como clase no tienen teratogenicidad probada, a pesar de que llegan al feto con facilidad. Existen resultados controvertidos acerca de malformaciones en el SNC de roedores y en humanos, que no permiten sacar conclusiones. La mayoría de los eventos adversos están relacionados con los síndromes de abstinencia y las conductas y condiciones de vida asociadas al uso de estas sustancias. Los neonatos de madres dependientes de opioides tienen mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y síndrome de abstinencia de opioides en el parto. Los riesgos del uso mantenido de opioides pueden incluir la muerte súbita del lactante, retrasos en el desarrollo neurocognitivo y trastornos de conducta. Las mujeres que usan opioides fuera de prescripción tienden a tener peores cuidados prenatales, uso de otras sustancias añadidas, vidas más caóticas con mayor exposición a criminalidad, violencia, mala alimentación, problemas de alojamiento y enfermedades infecciosas como Hepatitis B y C y VIH (Young y cols., 2012). Los ciclos de intoxicación y abstinencia relacionados con estos efectos son esquematizados en la figura 20-1:

**Figura 20.1: CICLO INTOXICACIÓN-ABSTINENCIA POR OPIOIDES DURANTE EL EMBARAZO (Adaptado de Young y Martin, 2012)**



## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

El Síndrome de Abstinencia Neonatal (SAN) es una complicación médica importante, que pueden experimentar los neonatos expuestos a sustancias que provocan dependencia durante el embarazo cuando la aportación de estas finaliza en el parto. La clínica es variada según el tipo de opioide, duración, último consumo y factores del neonato y de la madre: el uso de otras sustancias como alcohol y tabaco, otros fármacos e infecciones aumentan su frecuencia (Desai y cols., 2015). Más de la mitad de hijos de mujeres que consumen opioides ilegales o siguen tratamientos de mantenimiento con agonistas pueden precisar tratamiento farmacológico por el SAN. El aumento en el uso de analgésicos opioides genera preocupación, porque durante los últimos nueve años se han cuadruplicado en EEUU los casos de SAN causados por la metadona (31%), analgésicos opioides (24%), buprenorfina (15%), ADs (9%) y benzodiacepinas (8%) (Tolia y cols., 2015).

El cortejo de síntomas del SAN se describe en la tabla 20.1:

**TABLA 20.1: CLÍNICA DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL**  
(Adaptado de Sanchez Solís y cols., 2001)

### Clínica del Síndrome de Abstinencia Neonatal (SAN)

<b>Excitabilidad Neurológica</b>	Temblores Irritabilidad Insomnio Llanto agudo Hipertonía muscular Hiperreflexia osteotendinosa Reflejo de Moro Aumentado Convulsiones Bostezos y estornudos frecuentes
<b>Disfunción Gastrointestinal</b>	Escaso apetito Succión descoordinada Vómitos Diarrea Deshidratación Escasa ganancia ponderal
<b>Signos Autonómicos</b>	Sudoración excesiva Obstrucción nasal Fiebre Piel moteada Mala regulación de temperatura

#### 20.2.4. Estimulantes: Cafeína, cocaína, anfetaminas

La sustancia estimulante más consumida en el mundo es la cafeína. Los estudios sobre su afectación en el crecimiento y neurodesarrollo resultan contradictorios, posiblemente por la gran variabilidad en su metabolismo, ya de por sí afectado durante el embarazo. Las principales preocupaciones han sido restricción en el crecimiento, incremento en la susceptibilidad al síndrome metabólico y cambios neurocognitivos sutiles (Ross y cols., 2015).

La cocaína atraviesa con facilidad la placenta. Aunque se le habían atribuido malformaciones craneofaciales, en extremidades y en el tracto urinario, un potente estudio multicéntrico, prospectivo, controlando otros factores, no encontró teratogenia (Bauer y cols., 2005). Los efectos vasoconstrictores que provoca se asocian con crecimiento intrauterino retardado, parto pretérmino, abruptio placentae, rotura uterina, sufrimiento y muerte fetal (Holbrook y Rayburn, 2014). A largo plazo puede perdurar el menor crecimiento y causar déficits de lenguaje, cambios conductuales y anomalías en la función ejecutiva (Ross y cols., 2015).

También con las anfetaminas se mencionaron malformaciones cardíacas, atresia biliar y gastrosquisis, que no se confirmaron posteriormente, manteniendo únicamente la asociación con hendidura del paladar, menor circunferencia cefálica y menor longitud (Shah y cols., 2012). Se asocia el uso de anfetamina durante el embarazo con parto prematuro, problemas placentarios, y bajo peso (Ladhani y cols., 2011). Seguidos prolongados hasta los 14 años han relacionado su uso con efectos adversos físicos, cognitivos, sociales, emocionales y aumento en la frecuencia de TDAH (Ross y cols., 2015).

#### 20.2.5. Cannabis

El estudio mencionado en la introducción encontraba restos de cannabis en meconio en el 5,3% de las pacientes. El porcentaje real puede ser mayor ya que por este medio no se detecta su uso en el primer trimestre (García-Algar y cols., 2009).

El humo de la marihuana contiene muchas sustancias. La más activa y mejor estudiada, el delta 9-tetrahidrocannabinol ( $\Delta 9$ -THC) es muy liposoluble. Atraviesa con facilidad la barrera placentaria. Con frecuencia se consume asociado a tabaco. Esta asociación conlleva los efectos del tabaco y dificulta las conclusiones de los estudios. Los estudios y casos publicados no describen ningún patrón de malformaciones asociadas (Holbrook y Rayburn, 2014). Se ha descrito parto pretérmino, prematuridad y retraso pondoestatural en el recién nacido. Durante el puerperio, irritabilidad y excitación.

Sobre el neurodesarrollo se han descrito déficits en la atención y en la función ejecutiva, impulsividad, vulnerabilidad a la depresión y mayor riesgo de uso futuro de sustancias (Ross y cols., 2015).

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### 20.2.6. Otras sustancias: Alucinógenos e inhalantes

En la tabla 20.2 se sintetiza la información sobre estas sustancias:

**TABLA 20.2: EFECTOS DESCRITOS TRAS EXPOSICIÓN DURANTE EL EMBARAZO A ALGUNAS SUSTANCIAS ILÍCITAS. (Adaptada de Holbrook y cols., 2014)**

SUSTANCIA	SOBRE LA MADRE/ EMBARAZO	TERATOGENICIDAD	NEURODESARROLLO
Alucinógenos	Sin datos concluyentes	<b>PCP:</b> Microcefalia Anomalías faciales Anomalías intracraneales Anomalías respiratorias Defectos cardiovasculares Malformaciones urológicas Malformaciones musculoesqueléticas	<b>PCP:</b> Trastornos de vinculación
		<b>LSD:</b> Defectos en extremidades Anomalías oculares	<b>LSD:</b> Sin datos concluyentes
		<b>MDMA:</b> Enfermedad cardíaca congénita Malformaciones musculoesqueléticas	<b>MDMA:</b> Alteraciones motrices a los 4 meses
		<b>Peyote:</b> Sin datos concluyentes	<b>Peyote:</b> Sin datos concluyentes
Inhalantes	Anomalías electrolíticas Arritmias Acidosis renal tubular Crecimiento intrauterino retardado Parto pretérmino	Microcefalia Anomalías similares al SAF	Retraso desarrollo Crecimiento alterado Déficits de atención Déficits del lenguaje Disfunción cerebelar

### 20.3. TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS ADICTIVOS DURANTE EL EMBARAZO

Antes de abordar los aspectos farmacológicos, objeto principal de este libro, se introducen aspectos generales. Para profundizar, se recomienda la lectura de los trabajos de Haug y cols. (2014) y de Metz y cols. (2012).

Las consultas relacionadas con el embarazo son una posición privilegiada para detectar consumos de sustancias. Cuando las consultas son previas, para planificar el embarazo, se recomienda realizar una anamnesis detallada sobre el consumo de tabaco, alcohol, fármacos y otras sustancias psicoactivas. Los adolescentes y las mujeres que consumen sustancias tienen mayor riesgo de embarazos no deseados. Cuando las mujeres ya están embarazadas, aunque están muy motivadas para realizar cambios en hábitos y las tasas de abandono del consumo de sustancias ilícitas son muy elevadas, los sentimientos de culpa y los temores al estigma y a las consecuencias médicas o legales, - que podrían incluir la pérdida de la custodia del recién nacido -, pueden ser un freno para hablar de los consumos y las dificultades para abandonarlos. Pueden también ocultar su condición de embarazada si está realizando tratamientos y retrasar el inicio de los seguimientos del embarazo. Se recomienda incluir preguntas sobre el consumo en la anamnesis de las consultas y realizar screenings habituales, teniendo en cuenta que un resultado positivo no es un diagnóstico sino una oportunidad para proporcionar información y ofrecer apoyo, con una actitud respetuosa, no juzgadora y no sobrepatologizante.

Las comorbilidades psiquiátricas y médicas y las situaciones ambientales adversas son frecuentes en las personas que presentan trastornos adictivos. Debe considerarse la diada madre-hijo. Pueden ser precisas mayor número de consultas de las habituales, ya que los estilos caóticos de vida conllevan ausencias y con frecuencia es necesario flexibilizar las citas y tener disposición a consultas no planificadas y a realizar las exploraciones programadas en el protocolo de seguimiento del embarazo cuando sea posible. Se requiere una intensa coordinación entre los servicios de tratamiento de los trastornos adictivos, los servicios sociales, obstetras y pediatras.

El embarazo es un periodo limitado en el tiempo e intervenciones agresivas, incluyendo el tratamiento residencial, pueden ser eficaces y eficientes. El periodo postparto presenta un riesgo de recaída elevado, porque ya no está presente la motivación de evitar las consecuencias de la exposición al feto, pero también por el elevado estrés que supone la privación de sueño, los cambios hormonales y las demandas de la crianza. Las depresiones postparto suceden con mayor frecuencia en esta población y pueden ser otro factor que predispone a las recaídas (Chapman y Wu, 2013). Las experiencias de abuso y abandono que experimentan las madres en cuyas familias de origen también han estado presentes los trastornos adictivos, pueden haber privado a estas madres de un modelo de crianza sana. Se recomiendan intervenciones centradas en la familia, que pueden incluir educación sobre la crianza y grupos de apoyo para proporcionar oportunidades de compartir conocimientos y experiencias (Blunt, 2009).

### 20.3.1. Tratamiento de los trastornos relacionados con alcohol durante el embarazo

Ya que no se ha establecido un nivel de consumo seguro de alcohol durante el embarazo y las consecuencias posibles son graves, se recomienda que las mujeres que estén embarazadas o estén planificando un embarazo se abstengan de consumir alcohol. En el caso de que decidan consumir alcohol durante el embarazo, se aconseja no tomar más de una unidad de alcohol al día.

Durante el embarazo, las carencias de nutrientes pueden causar consecuencias importantes en el desarrollo fetal. Las mujeres que presentan consumos elevados de alcohol con frecuencia asocian una mala nutrición. Se recomienda el uso de 1,4 mg/día de vitamina B1 (tiamina) durante el embarazo. Algunos autores consideran el aporte de antioxidantes como la vitamina C, vitamina E, ácido fólico, betacarotenos y flavonoides para reducir las consecuencias adversas causadas por el alcohol, aunque las evidencias son escasas (Cohen-Kerem, 2003).

Para la detección de problemas de consumo de alcohol, la Guía de Práctica Clínica de Atención en el Embarazo y Puerperio de 2014, recomienda utilizar instrumentos de screening como TWEAK, T-ACE, AUDIT o AUDIT-C, aunque su uso en embarazadas en castellano no está validado. Un screening positivo proporciona la posibilidad de evaluar de forma cuidadosa y respetuosa el uso actual y pasado de alcohol. La propia valoración, intervención educativa e intervenciones breves de apoyo motivacionales provocan cambios positivos y resultan la intervención recomendada en mujeres que no son grandes bebedoras (Floyd y cols., 2008).

Para quienes realizan consumos más intensivos, se recomiendan tratamientos dirigidos a la retirada y/o a la reducción de daños, teniendo en cuenta que la interrupción del consumo en cualquier momento del embarazo es beneficiosa. La atención clínica y obstétrica alrededor del consumo de alcohol en el embarazo es difícil y compleja. Una revisión Cochrane, en 2009 (Smith y cols., 2009), intentó evaluar la efectividad de las intervenciones farmacológicas en las mujeres embarazadas bajo tratamiento para la dependencia del alcohol, pero no encontraron artículos que cumplieran los criterios de inclusión. Aunque las evidencias sobre la eficacia de los apoyos psicológicos y educativos para mejorar los resultados del embarazo y el desarrollo fetal también son escasas, se recomienda mantener abordajes psicosociales adaptados a las necesidades a lo largo del embarazo (Terplan y cols., 2015).

Para alcanzar la abstinencia en mujeres dependientes, el primer paso es prevenir la aparición de sintomatología de abstinencia. Aunque no hay datos de que la frecuencia de deprivaciones complejas sea mayor en mujeres embarazadas, es una indicación relativa de ingreso, por mayor seguridad. El aclaramiento acelerado del alcohol durante el embarazo podría hacer que se presente con mayor rapidez. Se aconseja un tratamiento breve, habitualmente no superior a una semana de duración, con BZDs como lorazepam o clonazepam, a dosis según las características y la clínica de cada paciente, no superiores a 6 mg/día y 10 mg/día, respectivamente, con retirada progresiva, teniendo presentes las limitaciones y los riesgos del empleo de BZDs en el embarazo, abordados en el capítulo 6.

Para ayudar a mantener la abstinencia, en población no embarazada, una opción terapéutica es una estrategia poco habitual en otros trastornos: desincentivar el consumo mediante medicaciones – Colme® y Antabus® - que provocan una reacción desagradable y potencialmente grave si se ingiere alcohol. Durante el embarazo, resulta complicado para el autor encontrar casos en que los beneficios de su uso superen el potencial de reacciones adversas y riesgos malformativos y considera preferible incluso medidas que llegan al ingreso en dispositivos terapéuticos residenciales hasta el fin del embarazo, para proporcionar apoyo. De los fármacos habitualmente utilizados para disminuir el craving y ayudar a mantener la abstinencia, apenas se dispone de información sobre los efectos de acamprosato. Su eficacia es controvertida y se desaconseja su uso. La seguridad de naltrexona y nalmefeno es algo más conocida y su uso solo se recomienda en los casos en que exista un claro beneficio.

### 20.3.2. Tratamiento del tabaquismo durante el embarazo

Cerca de la mitad de las mujeres fumadoras lo han dejado ya en la primera visita prenatal (Tong y cols., 2008). Presentan menor adicción a nicotina, tienen más información, les preocupan más los efectos sobre el feto y tienen más náuseas relacionadas con el embarazo. Quienes han fumado en embarazos previos, comparten su ambiente con otros fumadores, usan alcohol u otras sustancias y fuman en el entorno del trabajo, tienen menor probabilidad de éxito. El refuerzo de familiares y amigos para interrumpir el hábito se ha asociado a mayor probabilidad de éxito, y también a la recaída tras el parto, al dejar de estar presente (Koshy y cols., 2010).

Se recomienda identificar lo antes posible a las mujeres que fuman y desarrollar programas de apoyo específicos multimodales que tengan en cuenta el encuadre clínico, las características de las pacientes y la disponibilidad de recursos. El paso crítico para iniciar la intervención es preguntar sobre el hábito de fumar. También deben considerarse otras formas de consumo como el cigarrillo electrónico o la shisa: la percepción generalizada es que supone menor riesgo, la American Lung Association advierte en 2007 de que expone al fumador a mayores niveles de compuestos químicos porque una sesión típica dura entre 45 y 60 minutos, frente a los 7-10 habituales de un cigarrillo, y provoca una exposición al humo 100 veces mayor. Una respuesta afirmativa debería ir seguida al menos de consejo breve acerca de cómo dejar de fumar. En grandes fumadores una intervención breve no ofrece una ayuda significativa. Las intervenciones psicoterapéuticas incluyendo apoyo, incentivos, retroalimentación y psicoeducación han mostrado eficacia para incrementar el número de mujeres que dejan de fumar al final en el embarazo y reducen los nacimientos pretérminos y la frecuencia de bajo peso ( Chamberlain y cols., 2013). Métodos poco habituales en nuestro medio, como los incentivos económicos han sido eficaces, aunque preocupa la duración del efecto (López y cols., 2015).

Rodriguez-Thompson revisa en 2015 las evidencias disponibles y recomienda ofrecer farmacoterapia a las mujeres embarazadas que fuman más de 10 cigarrillos, siguen fumando avanzado el embarazo o ya han intentado dejarlo sin éxito. Recomienda utilizar las dosis eficaces más bajas y retrasar el tratamiento en lo posible al segundo trimestre. Considera tanto la Terapia Sustitutiva de Nicotina (TSN) como el bupro-

pion tratamientos razonables de primera línea, aunque en mujeres embarazadas las evidencias disponibles no son robustas y han mostrado eficacia limitada durante el embarazo y el postparto (Likis y cols., 2014). Las revisiones en mujeres embarazadas no encuentran suficiente información para decantarse por uno u otro (Siu, 2015). En menos de un tercio de las consultas de embarazo se aborda la posibilidad de utilizar medicaciones. Si se hace, se prefiere TSN frente a bupropion en una proporción 2:1. Y solo un tercio de las pacientes termina tomándola por temores a los efectos de su uso durante el embarazo, el coste o la escasa expectativa de éxito (Rigotti y cols., 2008). Los lactantes pueden experimentar síntomas de abstinencia si han sido expuestos a niveles elevados de nicotina durante el embarazo, bien por fumar o bien por TSN. Por este motivo, las TSN deben iniciarse con intención de dejar de fumar y no como terapia sustitutiva a largo plazo. Aunque nicotina puede provocar un impacto negativo, la ventaja es que la TSN mantiene niveles más bajos de nicotina que el fumar y evita multitud de químicos que acompañan al tabaco. Algunos autores sugieren la conveniencia de utilizar chicles, que permiten que el nivel de nicotina disminuya entre tomas, frente a parches. Por el momento, por escasa información, se desaconseja el uso de Vareniclina en mujeres embarazadas. Cuando exista mayor información su eficacia hace que posiblemente sea una opción.

En los casos en que el abandono no es alcanzable, hay algunas evidencias de que reducir el número de cigarrillos y la exposición a otros fumadores puede disminuir las consecuencias (Seybold y cols., 2012).

### 20.3.3. Tratamiento de los trastornos relacionados con opioides durante el embarazo

Las usuarias de opioides precisan un abordaje en el que tienen especial interés la alianza terapéutica y los abordajes integrales descritos en los aspectos generales del tratamiento por su complejidad.

Aunque algunos autores recomiendan la desintoxicación y el tratamiento libre de opioides pensando reducir las secuelas en el neonato, desde hace tiempo la gran mayoría de ellos desaconseja esta aproximación terapéutica salvo casos muy puntuales, sin desarrollo de dependencia, por los riesgos teóricos de la abstinencia para el feto y el alto riesgo de recaída (Young y Martin, 2012).

El tratamiento con agonistas reduce la exposición al uso ilícito, a las infecciones asociadas al uso parenteral, mejora los hábitos, la nutrición y los cuidados del embarazo y el postparto, tras el cual se recomienda continuar sin desaconsejar por ello la lactancia. Las mujeres embarazadas pueden estar siguiendo un tratamiento con agonistas previamente o pueden empezar a partir de conocer su estado. Albright y cols. (2011), en un estudio norteamericano, obtienen las siguientes cifras: previo al embarazo (20%), 4-8 semanas (18%), 9-16 semanas (33%), 17-24 semanas (26%), 25 semanas (2%). Cuando se ha iniciado antes, generalmente ya se ha realizado, pero en los casos de que sea un nuevo contacto puede considerarse un ingreso para completar una evaluación e iniciar un tratamiento con todas las garantías que ofrece la hospitalización. Aunque en el embarazo generalmente aumenta la

frecuencia cardiaca y esto es un factor protector para eventos relacionados con el alargamiento del intervalo QT, se recomienda realizar un electrocardiograma previo al inicio del tratamiento con metadona ya que puede prolongarlo. Repetir al de 2 semanas, ante cambios relevantes de dosis y considerarlo en el postparto. Existe una gran variación interindividual sobre la dosis de metadona requerida. Se desaconseja utilizar dosis bajas, pensando que eso supone una menor exposición del feto ya que puede aumentar los síntomas de abstinencia y craving en las madres, y los abandonos consecuentes. Mozurkewich y cols. (2014), recomiendan iniciar con una dosis de 20 mg, añadir 5 a 10 mg cada 3 a 6 horas hasta suprimir los síntomas de abstinencia, empezar al día siguiente con la dosis completa y seguir subiendo si hiciera falta. Una vez suprimidos los síntomas de abstinencia se desaconsejan cambios más frecuentes que cada 3 o 5 días, por la elevada vida media de la metadona (20 a 35 horas). La dosis suele aumentar a lo largo del embarazo hasta estabilizarse alrededor de la semana 36: dosis diaria media al inicio: 69 mg (8-160) y dosis diaria media en el parto: 93 mg (12-185). La dosis de mantenimiento deben ajustarse según los síntomas de craving que describen las pacientes. Es frecuente que las dosis deban ser incrementadas a lo largo del embarazo por los incrementos fisiológicos del peso de la madre, el volumen intravascular y el aumento de la aclaramiento renal durante el segundo y tercer trimestre.

Los cambios farmacocinéticos también ocasionan una importante disminución de la vida media de la metadona (hasta 6-8 horas) pudiendo aparecer episodios de craving si se usa una sola dosis al día y en estos casos se recomienda distribuir la toma en dos o tres dosis al día.

Aunque la metadona ha sido el agonista opioide recomendado para los programas de mantenimiento en embarazadas, a medida que más mujeres se han quedado embarazadas utilizando buprenorfina - y han preferido continuar con esta medicación -, se tiene más información de que puede utilizarse durante el embarazo con poco riesgo para el feto y con resultados neonatales sin diferencias significativas respecto a metadona. Los neonatos expuestos a buprenorfina necesitan dosis de morfina menores para el síndrome de abstinencia y menos días de ingreso (Jones y cols., 2010). El inicio del tratamiento con buprenorfina en mujeres que se quedan embarazadas y están consumiendo opioides es más complicado que el de metadona, por el riesgo que tiene de precipitar síndrome de abstinencia, lo que quizás explica que en el estudio de Jones antes mencionado hay mayor abandono temprano en el grupo de buprenorfina frente al de metadona (33% frente a 18%), aunque estas diferencias no son estadísticamente significativas. A pesar de que estudios recientes realizados con la combinación buprenorfina-naloxona obtienen buenos resultados (Wiegand y cols. 2015), en general se recomienda utilizar la presentación de buprenorfina aislada, pero su no-disponibilidad no justifica su no-uso. Se inicia, cuando la mujer esté al menos con síntomas de abstinencia moderada, con 2 o 4 mg y cuando se comprueba que la abstinencia disminuye y no aumenta - que sería una muestra de que no ha esperado suficiente tiempo sin consumir - tras una o dos horas se dan otros 2 mg, ajustando según precise hasta que desaparezca completamente la clínica de abstinencia.

### 20.3.4. Tratamiento de otros trastornos adictivos durante el embarazo

Los tratamientos de otros trastornos adictivos en población general se basan en intervenciones psicoterapéuticas y psicosociales, a las que se añaden psicofármacos según clínica, comorbilidad, o por algunas evidencias a través de ensayos y práctica clínica, generalmente con un uso fuera de ficha técnica, lo que conllevaría la necesidad - y más especialmente durante el embarazo - de cumplir con la normativa obligatoria al respecto (Medrano y cols., 2009). Una reciente revisión sobre las evidencias acerca de los abordajes de la adicción a cocaína llega a estas conclusiones sobre el uso de fármacos y se centra en revisar los abordajes psicosociales, especialmente el manejo de contingencias e incentivos (Hull, 2010).

### 20.4. Bibliografía

- Alberg AJ, Korte JE. *Invited commentary: Parental smoking as a risk factor for adult tobacco use: can maternal smoking during pregnancy be distinguished from the social environmental influence during childhood?* *Am J Epidemiol.* 2014 Jun 15;179(12):1418-21.
- Albright B, de la Torre L, Skipper B y cols. *Changes in methadone maintenance therapy during and after pregnancy.* *J Subst Abuse Treat.* 2011 Dec;41(4):347-53.
- American Lung Association. *An Emerging Deadly Trend: Waterpipe Tobacco Use.* Washington: American Lung Association, 2007.
- Astley SJ. *Validation of the fetal alcohol spectrum disorder (FASD) 4-Digit Diagnostic Code.* *J Popul Ther Clin Pharmacol.* 2013;20(3):e416-67.
- Bauer CR, Langer JC, Shankaran S y cols. *Acute neonatal effects of cocaine exposure during pregnancy.* *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2005 Sep;159(9):824-34.
- Blunt B. *Supporting mothers in recovery: parenting classes.* *Neonatal Netw.* 2009 Jul-Aug; 28(4):231-5.
- Cohen-Kerem R, Koren G. *Antioxidants and fetal protection against ethanol teratogenicity. I. Review of the experimental data and implications to humans.* *Neurotoxicol Teratol.* 2003 Jan-Feb; 25(1):1-9.
- Chamberlain C, O'Mara-Eves A, Oliver S y cols. *Psychosocial interventions for supporting women to stop smoking in pregnancy.* *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Oct 23;10:CD001055.
- Chapman SL, Wu LT. *Postpartum substance use and depressive symptoms: a review.* *Women Health.* 2013;53(5):479-503.
- Desai RJ, Huybrechts KF, Hernandez-Diaz S y cols. *Exposure to prescription opioid analgesics in utero and risk of neonatal abstinence syndrome: population based cohort study.* *BMJ.* 2015 May 14;350:h2102.
- Ebrahim SH, Gfroerer J. *Pregnancy-related substance use in the United States during 1996-1998.* *Obstet Gynecol.* 2003 Feb;101(2):374-9.
- EDADES 2013/2014. *USID. DGPNSD. MSSSI. Disponible en: <http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas.htm>*
- ESTUDES 2012/2013. *Observatorio Español sobre Drogas. DGPNSD. MSSSI. Disponible en: <http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas.htm>*
- Fantuzzi G, Aggazzotti G, Righi E y cols. *Preterm delivery and exposure to active and passive smoking during pregnancy: a case-control study from Italy.* *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2007

May;21(3):194-200.

– Feldman HS, Jones KL, Lindsay S y cols. Prenatal alcohol exposure patterns and alcohol-related birth defects and growth deficiencies: a prospective study. *Alcohol Clin Exp Res.* 2012 Apr;36(4):670-6.

– Floyd RL, Jack BW, Cefalo R y cols. The clinical content of preconception care: alcohol, tobacco, and illicit drug exposures. *Am J Obstet Gynecol.* 2008 Dec;199(6 Suppl 2):S333-9.

– Fried PA. The Consequences of Marijuana Use During Pregnancy: A Review of the Human Literature. *J Cannabis Ther.* 2002;2:83-102.

– García-Algar O, Vall Combelles O, Puig Sola C y cols. Exposición prenatal a drogas de abuso a través del análisis de meconio en una población de bajo nivel socioeconómico en Barcelona. *An Pediatr (Barc).* 2009;70(2):151-158.

– Guía de Práctica Clínica de Atención al embarazo y puerperio. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. 2014.

– Handler A. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *Am J Public Health.* 1989;79:1239-42.

– Haug NA, Duffy M, McCaul ME. Substance abuse treatment services for pregnant women: psychosocial and behavioral approaches. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Jun;41(2):267-96.

– Holbrook BD, Rayburn WF. Teratogenic risks from exposure to illicit drugs. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Jun;41(2):229-39.

– Hull L, May J, Farrell-Moore D y cols. Treatment of cocaine abuse during pregnancy: translating research to clinical practice. *Curr Psychiatry Rep.* 2010; 12(5):454-61.

– Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH y cols. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med.* 2010 Dec 9;363(24):2320-31.

– Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet.* 1973;2(7836):999-1001.

– Koshy P, Mackenzie M, Tappin D y cols. Smoking cessation during pregnancy: the influence of partners, family and friends on quitters and non-quitters. *Health Soc Care Community.* 2010 Sep;18(5):500-10.

– Ladhani NN, Shah PS, Murphy KE; Knowledge Synthesis Group on Determinants of Preterm/LBW Births. Prenatal amphetamine exposure and birth outcomes: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Sep;205(3):219.e1-7.

– Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM y cols. Maternal smoking, genetic variation of glutathione s-transferases, and risk for orofacial clefts. *Epidemiology.* 2005;16:698-701.

– Likis FE, Andrews JC, Fonnesebeck CJ y cols. Smoking Cessation Interventions in Pregnancy and Postpartum Care. Evidence Reports/Technology Assessments, No. 214. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US); 2014 Feb.

– Lopez AA, Skelly JM, Higgins ST. Financial incentives for smoking cessation among depression-prone pregnant and newly postpartum women: effects on smoking abstinence and depression ratings. *Nicotine Tob Res.* 2015 Apr;17(4):455-62.

– Medrano J, Pacheco L, Zardoya. Uso no autorizado de psicofármacos. *El nuevo Real Decreto 1015/2009. Norte de Salud Mental.* 2009; 35:79-88.

– Metz V, Köchl B y Fischer G. Should pregnant women with substance use disorders be managed differently? *Neuropsychiatry (London).* 2012 Jan 25; 2(1): 29-41.

– Minnes S, Lang A, Singer L. Prenatal tobacco, marijuana, stimulant, and opiate exposure: outcomes and practice implications. *Addict Sci Clin Pract.* 2011 Jul;6(1):57-70.

– Mozurkewich EL, Rayburn WL. Buprenorphine and Methadone for Opioid Addiction During

*Pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am.* 2014 Jun; 41(2):241-53.

– Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2014 Apr 1;179(7):807-23.

– Rigotti NA, Park ER, Chang Y y cols. Smoking cessation medication use among pregnant and postpartum smokers. *Obstet Gynecol.* 2008 Feb;111(2 Pt 1):348-55

– Rodriguez-Thompson D. Cigarette smoking and pregnancy. En: *UpToDate, Post TW (Ed), UpToDate, Waltham, MA. Consultado el 12 de diciembre de 2015. Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/cigarette-smoking-and-pregnancy>*

– Rogers JM. Tobacco and pregnancy. *Reprod Toxicol.* 2009 Sep;28(2):152-60.

– Ross EJ, Graham DL, Money KM y cols. Developmental consequences of fetal exposure to drugs: what we know and what we still must learn. *Neuropsychopharmacology.* 2015 Jan;40(1):61-87.

– Seybold DJ, Broce M, Siegel E y cols. Smoking in pregnancy in West Virginia: does cessation/reduction improve perinatal outcomes? *Matern Child Health J.* 2012 Jan;16(1):133-8.

– Shah R, Diaz SD, Arria A y cols. Prenatal methamphetamine exposure and short-term maternal and infant medical outcomes. *Am J Perinatol.* 2012 May;29(5):391-400.

– Siu AL; U.S. Preventive Services Task Force. Behavioral and Pharmacotherapy Interventions for Tobacco Smoking Cessation in Adults, Including Pregnant Women: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med.* 2015 Oct 20;163(8):622-34.

– Smith EJ, Lui S, Terplan M. Pharmacologic interventions for pregnant women enrolled in alcohol treatment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD007361.

– Solís G, Solís JL, Díaz T. Exposición prenatal a drogas y efectos en el neonato. *Díaz González T. Trastornos Adictivos.* 2001;3(4):256-262.

– Terplan M, Ramanadhan S, Locke A y cols. Psychosocial interventions for pregnant women in outpatient illicit drug treatment programs compared to other interventions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Apr 2;4:CD006037.

– Tolia VN, Patrick SW, Bennett MM y cols. Increasing incidence of the neonatal abstinence syndrome in U.S. neonatal ICUs. *N Engl J Med.* 2015 May 28;372(22):2118-26.

– Tong VT, England LJ, Dietz PM y cols. Smoking patterns and use of cessation interventions during pregnancy. *Am J Prev Med.* 2008 Oct;35(4):327-33

– Volkow ND. Opioids in pregnancy. *BMJ.* 2016 Jan 12;352:i19.

– Wikström AK1, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension.* 2010 May;55(5):1254-9.

– Young JL, Martin PR. Treatment of opioid dependence in the setting of pregnancy. *Psychiatr Clin North Am.* 2012 Jun;35(2):441-60.

– Zdravkovic T, Genbacev O, McMaster MT y cols. The adverse effects of maternal smoking on the human placenta: a review. *Placenta.* 2005 Apr;26 Suppl A:S81-6.

## CAPÍTULO 21

### Otros trastornos psiquiátricos y su tratamiento en el embarazo

#### 21.1. INTRODUCCIÓN

En este capítulo se han incluido los Trastornos de Personalidad (TP), especialmente centrados en el T. Límite de Personalidad (TLP), y los principales Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA), en la creencia de que - al margen de las específicamente reseñadas en el resto del texto - estas son las patologías que mas frecuentemente pueden observarse en la clínica y/o las que mas complejas pueden resultar de tratar. Por tanto, quedan fuera del mismo otros trastornos como puedan ser los T. por déficit de atención en el adulto, los T. de la identidad y disfunciones sexuales, los trastornos del control de impulsos, etc. Entidades que, por otra parte, creemos que no son de presentación frecuente en la clínica diaria y por ello no se han incluido, con la intención de no convertir a este capítulo en una especie de “cajón de sastre”.

#### 21.2. TRASTORNOS DE PERSONALIDAD

Generalmente, los TP no suelen demandar ayuda clínica motu proprio por su diagnóstico principal, es decir, por la anomalía de sus rasgos, (salvo que, en relación con ellos, hayan acontecido efectos colaterales en su trabajo, pareja, familia, etc.), sino por el padecimiento de otras patologías asociadas. De hecho, la comorbilidad suele ser la regla y no la excepción en los TP (véase Tabla 21.1).

Evidentemente, si durante el embarazo de dicha pacientes surgiera una patología comórbida de suficiente entidad como para precisar tratamiento psicofarmacológico (por ejemplo, un episodio depresivo, o un síndrome psicótico), las pacientes deberían ser tratadas acorde a la misma, tal y como se detalla en los correspondientes capítulos, aunque el TP subyacente podría ayudar - al menos en ocasiones -, a establecer una estrategia terapéutica un tanto diferente a los casos en que no exista el TP.

Pero, respecto a los TP en si mismos, no existen apenas indicaciones autorizadas de ningún psicofármaco para su tratamiento, especialmente respecto a los aparecidos en el mercado en los últimos años. Si es cierto que, a consecuencia de como eran hace años las regulaciones sanitarias, podemos encontrar autorizaciones abigarradas en antiguos productos (Pacheco y Medrano, 2005), algunas de las cuales, sin embargo, se siguen manteniendo actualmente. Por ejemplo, la ficha técnica de la Periciazina (Nemactil®), sigue señalando su uso, entre muchos otros, en: “...Trastornos del carácter y del comportamiento (conducta agresiva, agitación psicomotriz, negativismo, inadaptación al medio escolar, profesional, social o de la comunidad hospitalaria, etc.) observados en: epilepsia, oligofrenia, neurosis, psicopatías, psicosis seniles, alcoholismo...”. Como puede observarse, las indicaciones mencionadas suponen toda una declaración de intenciones respecto a las patologías de las que estamos hablan-

do. Pero en casi todos los demás psicofármacos no existen dichas autorizaciones en sus fichas técnicas, por lo que, salvo que la diana terapéutica sea la patología comórbida, tratar psicofarmacológicamente un TP supone, casi siempre, un uso “off-label”, o fuera de su uso autorizado, lo cual tiene una serie de obligaciones especiales, en cuanto al consentimiento informado (Medrano y cols., 2009) sobre las que volveremos después, a propósito de las conclusiones del Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica (GTGPC) sobre el T. Límite de Personalidad (TLP) ya que, a pesar de todo esto, en la práctica clínica es enormemente frecuente observar tratamientos psicofarmacológicos en los TP (GTGPC, 2011).

El TLP es, probablemente, el TP más estudiado hoy en día, quizás el más frecuente en la clínica y - si no el más grave - uno de los que más problemas plantea a los psiquiatras. La evidencia actual respecto al empleo de psicofármacos en el TLP en pacientes no embarazadas - analizando ensayos controlados aleatorios - parece mostrar que el tratamiento psicofarmacológico, especialmente con eutimizantes y antipsicóticos de segunda generación, puede mitigar de manera relevante una serie de síntomas que padecen las pacientes si bien - y además resulta obvio para los clínicos - la evidencia no puede apoyar una mejoría global respecto a la gravedad de estos trastornos, lo cual indicaría que deben usarse a la manera de un tratamiento sintomático (Lieb y cols., 2010), aunque esto último podría ser aplicable también a la mayor parte de las patologías mentales.

En el TLP algunas guías de práctica clínica, como la de la APA, sugieren el uso de múltiples moléculas en diversas dimensiones del cuadro, como ISRS y haloperidol en la desregulación afectiva; sertralina, fluoxetina, IMAO, litio y haloperidol para el descontrol y, finalmente, ISRS, IMAO y haloperidol para las anomalías cognitivo perceptuales (APA, 2001). En nuestro ámbito, González-Torres y cols. (2008), desde el País Vasco, señalan que los ISRS y los antipsicóticos atípicos a dosis bajas parecen tener cierto interés en el tratamiento de síntomas concretos y siempre con una evaluación continuada de la respuesta, así como la necesidad de evitar, siempre que sea posible, la polifarmacia con el fin de reducir los efectos adversos y no facilitar el abandono del tratamiento, tan habitual en estos pacientes. No obstante, también señalan que la farmacoterapia debe ser vista como una intervención auxiliar de la psicoterapia, ya que mucha de la clínica se expresa en el contexto interpersonal, más allá de la capacidad de influencia de la medicación y una farmacoterapia efectiva promovería una vinculación adecuada del paciente a la psicoterapia. Sin embargo, consideran que las medicaciones “no curan el carácter” y nunca serían un sustitutivo del trabajo del terapeuta. Para este grupo, el TLP es un síndrome multidimensional y ninguna medicación es efectiva en todos los dominios sintomáticos, siendo los tratamientos algo específicos para síntomas concretos, buscando una reducción de la severidad de los síntomas. Concluyen expresando que las guías clínicas actuales son producto de una serie de estudios pequeños e inadecuados metodológicamente en muchos casos, lo que hace precisar más trabajos y la replicación de los pocos ya realizados. Esta falta de datos obliga, con frecuencia, a que el clínico deba desarrollar el tratamiento farmacológico como un ensayo empírico y, en la medida de lo posible, con el paciente como “co-investigador”.

El GTGPC sobre TLP (GTGPC, 2011) señala que, a pesar de las aportaciones de la APA, la más reciente Guía NICE (2009) desaconseja el tratamiento farmacológico específico por síntomas, para evitar la tendencia a la polimedicación, estableciendo este grupo las siguientes conclusiones:

#### **A. Respecto a los anticonvulsivantes:**

- No existe suficiente evidencia para recomendarlos en el tratamiento de los síntomas de la inestabilidad emocional.
- No hay evidencia suficiente para recomendarlos en el tratamiento de la impulsividad.
- No hay evidencia suficiente para recomendarlos en el tratamiento de los síntomas de inestabilidad en las relaciones interpersonales.
- No hay suficiente evidencia para recomendarlos en el tratamiento de las conductas autolíticas.
- No hay evidencia suficiente para recomendarlos en el tratamiento de los síntomas cognitivo perceptuales.
- No hay evidencia para recomendarlos en el tratamiento del funcionamiento global.
- En cuanto a la seguridad de estos fármacos en pacientes con TLP, se recomienda monitorizar el estado de salud general, así como vigilar la aparición de posibles efectos secundarios propios de cada fármaco.

#### **B. Respecto a los antidepresivos:**

- No hay suficiente evidencia para recomendarlos en el tratamiento de los síntomas de la inestabilidad emocional.
- No hay suficiente evidencia para recomendarlos en el tratamiento de la impulsividad/agresividad.
- No hay evidencia para recomendarlos en el tratamiento de inestabilidad de las relaciones interpersonales.
- No hay suficiente evidencia para recomendarlos en el tratamiento de los síntomas de conductas autolíticas.
- No hay suficiente evidencia para recomendarlos en el tratamiento de los síntomas cognitivos perceptuales.
- No hay suficiente evidencia para recomendarlos para el tratamiento del funcionamiento global.
- En cuanto a la seguridad de estos fármacos en pacientes con TLP, se recomienda monitorizar el estado de salud general, así como vigilar la aparición de posibles efectos secundarios propios de cada fármaco. Asimismo, se desaconseja el uso de amitriptilina por su toxicidad en caso de sobredosificación.

#### **C. Respecto a los antipsicóticos:**

- No hay suficiente evidencia para recomendarlos para el tratamiento de la inestabilidad emocional.

- No hay suficiente evidencia para recomendar antipsicóticos para el tratamiento de la impulsividad y la agresividad.
- No hay suficiente evidencia para recomendarlos en el tratamiento de los síntomas de la inestabilidad de las relaciones interpersonales.
- No hay suficiente evidencia para recomendarlos en el tratamiento de las conductas autolíticas.
- No hay suficiente evidencia para recomendarlos en el tratamiento de los síntomas cognitivos perceptuales.
- No hay suficiente evidencia para recomendarlos en el tratamiento del funcionamiento global.
- En cuanto a la seguridad de estos fármacos en pacientes con TLP, se recomienda monitorizar el estado de salud general, así como vigilar la aparición de posibles efectos secundarios propios de cada fármaco, tanto extrapiramidales como especialmente el riesgo metabólico y el aumento de peso.

### D. Respecto a otros fármacos:

- Se recomienda evitar el uso de BDZs, en especial aquellas de vida media corta, como tratamiento de mantenimiento por el riesgo de abuso y dependencia.
- No hay evidencia para recomendar el uso de ácidos grasos omega-3 en el tratamiento de estos pacientes.
- Basándose en el grupo GPC del NICE de 2009, concluyen que la naloxona no es un tratamiento aceptable para estos pacientes, ya que no hay evidencia científica para recomendarlo.

Y concluyen con las siguientes recomendaciones generales para el uso de psicofármacos en pacientes con TLP:

1. Cuando se indique tratamiento farmacológico, dado que ningún fármaco posee dicha indicación aprobada, será de cumplimiento el RD 1015/2009 por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales.
2. Cuando se indique tratamiento farmacológico se deberá proceder según la ley 41/2002 (LBRAP), lo que incluye proceder al consentimiento informado. (Teniendo en cuenta que sus conclusiones sobre cada uno de los grupos indican que no hay evidencia suficiente para justificar su uso, nosotros entendemos que el consentimiento, a tenor de lo dispuesto en la citada ley, debería ser preferiblemente por escrito en estos casos). (Véase capítulo 11, a propósito del consentimiento en la LBRAP).
3. Cuando se indique tratamiento farmacológico se deberá adecuar la prescripción a la Guía de prescripción terapéutica en la que se expone la información de medicamentos autorizados en España.
4. Se debe considerar el tratamiento farmacológico de forma coadyuvante a una intervención psicoterapéutica o psicosocial para mejorar de forma global o alguno de los síntomas característicos, como la disregulación emocional o la impulsividad.

5. El tratamiento farmacológico debe ser siempre considerado en aquellos casos de comorbilidad con otros trastornos que sí tienen un tratamiento farmacológico con evidencias de eficacia (adaptado de la GPC del NICE-2009 por el grupo de trabajo de la guía).
6. El tratamiento farmacológico debe someterse a una monitorización del estado de salud del paciente a fin de detectar posibles efectos secundarios.
7. El tratamiento farmacológico debe revisarse periódicamente dada la inestabilidad del trastorno con el objetivo de retirar fármacos innecesarios o no efectivos, así como para evitar la polimedicación.

Por todo lo referido, el tratamiento sintomático o compasivo no parece muy prudente durante el embarazo de estas pacientes, no solo por los posibles riesgos teratogénicos u obstétricos, sino por la falta de información adecuada sobre la efectividad y seguridad de los fármacos que suelen utilizarse y las implicaciones legales que conlleva su uso.

Al margen de estas consideraciones, la realidad es que los trabajos prospectivos sobre pacientes afectas de TLP y embarazo son más bien escasos. De hecho y según lo que declaran sus propios autores, el primer trabajo que estudia pacientes afectas de TLP, frente a un grupo control - analizando numerosas variables - en relación específica al embarazo, aborto y resultados del nacimiento, se publica en 2012 (De Genna y cols., 2012). En este trabajo los autores encuentran que la gravedad de los síntomas del TLP se asoció con más embarazos en la adolescencia, así como con mayor número de embarazos, pero esto solo sucedía en las mujeres sin antecedentes de abuso de sustancias. Sin embargo, no se encontraron asociaciones entre la mayor gravedad de los síntomas y mayor número de abortos.

Trabajos posteriores, como el de Blankley y cols. (2015) señalan que las pacientes que acuden a los servicios obstétricos con un diagnóstico de TLP presentan un importante deterioro psicosocial, encontrando una mayor frecuencia de parto prematuro traumático y bajas puntuaciones de Apgar en el RN, así como una alta comorbilidad con abuso de sustancias, en comparación con los controles.

Las peculiaridades de los TP pueden matizar el tratamiento psicofarmacológico reglado de las patologías comórbidas. La impulsividad que caracteriza a algunos cuadros puede favorecer gestaciones no planificadas en las que puede ser complicada la intervención, y que a su vez pueden complicar la evolución de la patología de base. Por otra parte, en el caso de mujeres, la fertilidad puede estar condicionada por la medicación, o incluso por el cambio o abandono de la misma. Si la paciente está siendo tratada con antipsicóticos, debe tenerse en cuenta la acción favorecedora de estos fármacos sobre la secreción de prolactina, con diferencias significativas entre las diferentes moléculas (Bushe y cols., 2008) ya que las irregularidades menstruales subsecuentes no protegen del embarazo si no existen medidas contraceptivas.

Por otra parte, el abandono del antipsicótico o el cambio por otro producto con menor repercusión sobre la secreción de prolactina puede incrementar la fertilidad y favorecer un embarazo no previsto (Gregoire y Pearson, 2002).

También los ISRS pueden repercutir sobre la fertilidad al favorecer el incremento de

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

prolactina por mecanismos serotoninérgicos (Emiliano y Fudge, 2004), por lo que la supresión o el abandono de estos productos sin la instauración de medidas contraceptivas podría igualmente derivar en un embarazo inesperado. Asimismo, puesto que los ADs, y en particular los ISRS, suelen interferir en la sexualidad y en la libido en hasta el 60% de los pacientes (Gregorian y cols., 2002), el cese del tratamiento por indicación terapéutica o por iniciativa de la interesada podría favorecer el embarazo en una paciente que no siga medidas para prevenirlo. Por todo ello, la recomendación y el consejo contraceptivo es especialmente importante en pacientes con trastornos de personalidad.

Durante el embarazo, deberá prestarse atención a la posible patología de eje I comórbida y, en trastornos como el límite, a la impulsividad y a la suicidabilidad, que podría tener repercusiones sobre el feto. Tras el parto, la frecuente asociación de múltiples formas de trastornos de personalidad con la patología afectiva hace conveniente revisar la posibilidad de la aparición de una depresión puerperal, así como considerar, entre otras medidas, la instauración o revisión del tratamiento psicofarmacológico, adaptado a esta situación.

En síntesis, las consideraciones prácticas de cara a la clínica para el tratamiento farmacológico en estas patologías durante el embarazo, una vez que se ha decidido el mismo, se resumirían en la Tabla 21.2:

**TABLA 21.1: PRINCIPALES COMORBILIDADES DE LOS T. DE PERSONALIDAD SEGÚN LA APA (DSM-IV, 1995; DSM-IV-TR, 2002)**

<b>TRASTORNO DE PERSONALIDAD</b>	<b>COMORBILIDADES MÁS FRECUENTES</b>
<b>PARANOIDE</b>	Episodios psicóticos Trastorno delirante Esquizofrenia Depresión mayor Agorafobia Trastorno obsesivo compulsivo Abuso o dependencia del alcohol u otras sustancias Trastorno de personalidad esquizotípico, esquizoide, narcisista, por evitación y límite
<b>ESQUIZOIDE</b>	Episodios psicóticos breves Trastorno delirante Esquizofrenia Depresión mayor Trastorno de la personalidad esquizotípico, paranoide y por evitación

<b>ESQUIZOTÍPICO</b>	Trastorno psicótico breve Trastorno esquizofreniforme Trastorno delirante Esquizofrenia Depresión mayor Trastorno de personalidad esquizoide, paranoide, por evitación y límite
<b>ANTISOCIAL</b>	Trastornos de ansiedad Trastornos depresivos Trastornos relacionados con sustancias Trastorno de somatización Juego patológico Trastornos del control de los impulsos Trastorno de personalidad límite, histriónico y narcisista
<b>LÍMITE</b>	Trastornos del estado de ánimo Trastornos relacionados con sustancias Trastornos de la conducta alimentaria (en especial bulimia) Trastorno por estrés postraumático Trastornos por déficit de atención con hiperactividad
<b>HISTRIÓNICO</b>	Trastorno de somatización Trastorno de conversión Depresión mayor Trastorno de personalidad límite, narcisista, antisocial y por dependencia
<b>NARCISISTA</b>	Depresión mayor Trastorno distímico Anorexia nerviosa Trastornos por uso de sustancias Trastornos de personalidad histriónico, límite, antisocial y paranoide
<b>EVITACIÓN</b>	Trastornos del estado de ánimo Trastornos de ansiedad (especialmente fobia social) Trastorno de personalidad por dependencia y límite
<b>DEPENDENCIA</b>	Trastornos del estado de ánimo Trastornos de ansiedad Trastornos adaptativos Trastorno de personalidad límite, por evitación e histriónico
<b>OBSESIVO- COMPULSIVO</b>	Trastorno obsesivo compulsivo Trastornos del estado de ánimo Trastornos de ansiedad

**TABLA 21.2: CONSIDERACIONES FARMACOLÓGICAS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TP EN EL EMBARAZO Y LACTANCIA**

<b>Previamente al embarazo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Impulsividad: riesgo de embarazo no planificado</li><li>– Tratamiento psicofarmacológico y contracepción</li><li>– Tratamiento psicofarmacológico y ovulación</li><li>– Tratamiento psicofarmacológico y libido</li><li>– Abuso de sustancias y psicofármacos</li></ul>
<b>Durante el embarazo</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Tratar la patología de eje I comórbida que pueda existir</li><li>– Especial atención a la impulsividad y suicidabilidad</li></ul>
<b>En el postparto</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>– Especial atención a la aparición de depresión posparto</li><li>– Establecer pautas generales del tratamiento farmacológico durante la lactancia (véase capítulos 23 a 25)</li></ul>

### 21.3. PRINCIPALES TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA (TAC)

La presencia de anorexia nerviosa (AN) durante el embarazo es conocida con el discutido nombre de “Pregorexia”, originalmente propuesto por los medios de comunicación pero extendido después a gran parte del ámbito sanitario (Mathieu, 2009). Más allá de la anécdota y de la polémica despertada por el término, la realidad es que - al igual que respecto a los TP - son un tanto escasos los trabajos dedicados al estudio de los TAC durante el embarazo, quizás porque las pacientes oculten sus síntomas en las visitas ginecológicas (Micali, 2010) y quizás también porque en el cribado de los ginecólogos no era costumbre incluir de manera habitual preguntas referentes a este trastorno (Fornari y cols., 2014), dificultando ambas circunstancias la derivación de estas pacientes a los servicios de salud mental. Considerando los TCA clínicamente manifiestos, la prevalencia en la población general de AN ha sido estimada en torno al 0,3-1%, mientras que la de la bulimia nerviosa (BN) se ha estimado entre 1-3%. (Hoffman y cols. 2011; Behar, 2013, Fornari y cols., 2014). Sin embargo, se considera que un 3% de mujeres podría presentar un TCA manifiesto durante el embarazo y hasta un 15% de ellas alcanzarían el diagnóstico de síndromes subclínicos (Behar, 2013, Fornari y cols., 2014), con lo cual el problema parece bastante relevante y más teniendo en cuenta que los TCA se inician mayoritariamente en edades fértiles.

El inicio del cuadro suele ser más temprano en la AN que en la BN. Ambos trastornos,

en especial la primera de ellas, se asocian a anomalías en el ciclo menstrual, que pueden influir en la fertilidad y reducir las posibilidades de embarazo o su viabilidad. La elevada frecuencia de amenorrea en la AN podría hacer pensar que el embarazo es infrecuente en estas pacientes. Sin embargo, los estudios muestran que las mujeres con enfermedad activa presentan tasas de gestaciones similares que quienes han superado el trastorno o los grupo controles de referencia (Bulik y cols., 1999; Hoffman y cols., 2011). En la BN, las irregularidades menstruales son muy frecuentes, con amenorrea en el 5% de las pacientes (Morgan y cols., 2006), pero a largo plazo no suele haber problemas graves de fertilidad (Crow y cols., 2002); de hecho, clásicamente se ha considerado que el embarazo es más frecuente en la BN que en la AN (Abraham y cols., 1985). Debe tenerse en cuenta que en muchas mujeres con TCA la gestación se produce de manera no planificada, y que la amenorrea puede introducir confusión o hacer que se relajen las medidas contraceptivas. Por ejemplo, entre el 15 y el 30% de las pacientes con AN presentan amenorrea y hasta en el 30% de ellas, la misma puede persistir durante meses tras la recuperación clínica (ESHRE Capri Workshop Group, 2006). Por su parte, en la BN las irregularidades menstruales también son frecuentes, con amenorrea, como se ha indicado, en el 5% de las pacientes. Este hecho, junto con la tendencia a la impulsividad propia del trastorno, puede influir en el seguimiento o la efectividad de un plan contraceptivo (Morgan y cols., 2006).

Como en todo lo referente a la patología psiquiátrica durante este periodo de la mujer, se han publicado trabajos - los mayoritarios - que encuentran importantes alteraciones en el embarazo, parto y desarrollo postnatal, pero también se han descrito casos de TCA que llegan a alcanzar una remisión bastante satisfactoria durante el embarazo, con una mejoría relevante de síntomas tales como la dieta restrictiva, atracones y purgas (Madsen y cols., 2009), e incluso que las mujeres con AN, aunque de media tenían un peso menor, aumentaron más de peso durante el embarazo - mientras que las mujeres con BN tenían un peso mayor, pero ganaron menos peso -, en comparación con las mujeres no afectas de TCA (Micali y cols., 2012).

El embarazo no parece incidir negativamente en el curso clínico de las pacientes con AN (Fairburn y cols., 1992; Rocco y cols., 2005), e incluso las conductas propias de la patología, aunque se mantienen, son menos frecuentes (Micali y cols., 2007a), si bien parecen tender con más frecuencia al consumo de tabaco que la población sin AN (Hoffman y cols., 2011). Sin embargo, más complejo parece el puerperio, en el que la alimentación puede sufrir cambios que en algunos casos marcan el inicio sintomático de un TCA (Stein y Fairburn, 1996) o bien la reaparición de la sintomatología de AN en mujeres que habían experimentado una mejoría durante el embarazo, con especial atención al síntoma “gatillo” del deseo de perder peso tras el parto (Blais y cols., 2000; Kouba y cols., 2005, Behar, 2013), o la mayor tendencia a la depresión postparto, con tasas incluso algo más altas que las mujeres afectas de depresión mayor sin TCA asociados. Una buena revisión reciente de síntesis sobre los TCA en el embarazo puede encontrarse en el exhaustivo trabajo de Hoffman y cols., dedicado monográficamente a la AN (Hoffman y cols., 2011).

Como acabamos de señalar, la mayoría de los trabajos señalan importantes consecuencias asociadas al padecimiento de TCA durante el embarazo (véase Tabla 21.3),

con un pronóstico global más negativo, ligado a la asociación, por ejemplo, de partos prematuros, mayor número de abortos espontáneos, complicaciones obstétricas con mayor número de cesáreas, hiperémesis gravídica, microcefalia fetal e incluso mayor mortalidad perinatal (Fornari y cols., 2014). De una manera más pormenorizada, parece que los problemas obstétricos y los abortos son mucho más frecuentes en mujeres con AN que en la población general (Bulik y cols., 1999), si bien esto no es compartido por otros autores, que solo señalan como relevante un mayor número de cesáreas (Hoffman y cols., 2011). Parece haber un especial riesgo de microcefalia y prematuridad, más notorio en las pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) bajos antes de la gestación (Kouba y cols., 2005; Micali y cols., 2007b). En las mujeres con BN clínica también se han descrito una mayor frecuencia de aborto espontáneo (Micali y cols., 2007b). La mortalidad perinatal es especialmente llamativa en los neonatos de mujeres con AN, llegando a ser hasta seis veces superior a la de la población general (Brinch y cols., 1988). Algunos autores encuentran que las madres afectas de TCA sufren complicaciones del embarazo (hiperémesis, anemia, problemas con la episiotomía, etc.), con mayor frecuencia que la población general (Kouba y cols., 2005). Asimismo y como se ha señalado, hay un alto riesgo de depresión puerperal, que puede afectar hasta a una tercera parte de las pacientes (Morgan y cols., 2006), con especial prevalencia en quienes sufren AN (Blais y cols., 2000; Kouba y cols., 2005; Micali y cols., 2007a; 2007b; Hoffman y cols., 2011). Por otro lado, los TCA parecen tener repercusiones negativas sobre el neonato, ya que - independientemente del curso del trastorno o de la presencia de una depresión puerperal -, las madres con TCA tienden a interrumpir antes la lactancia (Larsson y Andersson-Ellström, 2003) y posteriormente, en la alimentación del niño, tienden a presentar actitudes intrusivas y desorganizadas, que se han puesto en relación con ulteriores alteraciones alimentarias en los hijos (Stein y Fairburn, 1996; Stein y cols., 2006). En este sentido destaca que los hijos de madres con AN parecen tener un elevado riesgo de desnutrición, por la frecuencia con que las pacientes interfieren en su ingesta alimentaria, cocinan poco para sus hijos, o bien utilizan esquemas rígidos de alimentación, enfatizan cuestiones sobre el peso y estimulan determinado tipo de dietas (Behar, 2013).

Respecto a los tratamientos psicofarmacológicos de los TCA, no existe un consenso suficientemente válido, aunque se coincide en que el mismo es meramente coadyuvante de otras terapias no farmacológicas. En las pacientes no embarazadas afectas de TCA se han utilizado diferentes alternativas, desde los más variados presupuestos clínicos, fenomenológicos o neuroquímicos (Kruger y Kennedy, 2000). Las Guías de Práctica Clínica de la APA (APA, 2006; Yager y cols., 2012) señalan el uso coadyuvante de antipsicóticos para la AN, reseñando la mayor evidencia respecto a la ganancia de peso mostrada con olanzapina; así como uso de la fluoxetina, los tricíclicos, el litio y el topiramato en la BN. Las guías españolas (GTGPC, 2009) admiten - aunque señalando la escasa evidencia - el uso, también coadyuvante, de ciertos ISRS (fluoxetina, citalopram y fluvoxamina), ciertos ADHC (amitriptilina, clomipramina e imipramina) y otros productos, como la sibutramina (ya retirada del mercado español) y la trazodona, para el tratamiento farmacológico de apoyo en la AN. En la BN la evidencia parece ser mayor para el uso de fluoxetina, pero bastante menor para otros ADS

(trazodona y bupropión), no recomendándose en esta patología el uso de otros psicofármacos que no sean los ADs. Sin embargo y que nosotros sepamos, dentro de los psicofármacos de uso habitual en España, solo esta autorizada la fluoxetina para el tratamiento de los TCA, concretamente en la BN (a dosis de 60 mg/día y como complemento a la psicoterapia en la reducción de los atracones y las purgas). El uso de cualquier otro psicofármaco para estas patologías entraría por tanto - y salvo error por nuestra parte -, en la normativa de uso no autorizado, a la que ya nos hemos referido (Medrano y cols., 2009), salvo que plantemos un uso sintomático como pudiera ser el tratamiento de la sintomatología obsesiva en estas patologías. Insistimos en remarcar esto a propósito del - creemos cada vez más frecuente - uso del topiramato los TCA, desde la hipótesis de la reducción de peso y apetito que provocaría en pacientes con BN (McElroy y cols., 2003), ya que no solamente dicho fármaco no está autorizado en la BN, sino que tampoco lo está para ninguna de las patologías psiquiátricas. Nada que objetar a su uso, pero siempre respetando lo señalado respecto al uso no autorizado, especialmente en el caso de pacientes embarazadas y con especial atención a sus efectos secundarios.

Dado por tanto que el embarazo es una eventualidad posible en mujeres en edad fértil que padezcan un TCA, incluso si este es una AN, un primer paso en el abordaje del binomio TCA-embarazo sería que, en la medida de lo posible, este último fuera planificado. Para ello, debe tratarse abiertamente la cuestión con las pacientes, e informarles de las precauciones que deberían tomar para evitar la gestación y, si decidieran planificarla o afrontarla, orientarles y apoyarles de modo que alcancen un estado nutricional que garantice un resultado favorable.

La incertidumbre sobre un tratamiento farmacológico que trate específicamente el TCA es todavía mayor durante el embarazo, por lo que habría que extremar la prudencia a la hora de tratar con psicofármacos a las mujeres gestantes con TCA, aportar la debida información y garantizar una adecuada supervisión de los efectos del producto y la evolución del cuadro y del embarazo. La sintomatología comórbida podría tratarse según las pautas indicadas en los correspondientes capítulos de este texto, y debería prestarse una especial atención a la clínica depresiva en la fase final de la gestación o en el posparto, por el elevado riesgo de depresión puerperal. Si se utilizan ISRS durante la gestación, será necesario verificar si la eventual aparición de náuseas, vómitos o intolerancia digestiva son síntomas del TCA o bien secundarismos de los fármacos. Asimismo, convendría supervisar el efecto del tratamiento sobre el peso, por la posibilidad de adelgazamiento, siempre posible con estos productos y que se ha descrito también en embarazadas (Bodnar y cols., 2006).

Finalmente, sería oportuno simplificar al máximo el tratamiento en mujeres lactantes con AN, dadas las dificultades que pueden surgir en este periodo y las distorsiones que la patología supone para la nutrición infantil.

Respecto a las técnicas de psicoterapias que resultan más eficaces en los TCA padecidos por la población general, los expertos parecen decantarse principalmente por la terapia cognitivo conductual y la psicoterapia interpersonal, advirtiendo que los TCA son cuadros habitualmente crónicos con frecuentes recaídas (GTGPC, 2009; Kass y cols., 2013).

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

**TABLA 21.3: ALGUNAS COMPLICACIONES DESCRITAS EN LOS TCA DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA (Ampliado de García del Castillo y Olza. 2013)**

ENTIDAD CLÍNICA	COMPLICACIONES MATERNAS EN EL EMBARAZO	COMPLICACIONES EN EL FETO o EL RN	COMPLICACIONES POSTNATALES
<b>Anorexia nerviosa (AN)</b>	Ganancia de peso baja e inadecuada	Bajo peso al nacer	Mayor riesgo para la madre de recaída/ agravamiento de la AN
	Mayor riesgo de depresión postparto	Retraso en el desarrollo	Interrupción prematura de la lactancia
	Sangrado vaginal	Parto prematuro	Actitudes intrusivas y desorganizadas en la alimentación del RN
	Más riesgo de cesáreas		
	Disminución del tamaño uterino	Mortalidad perinatal	Mayor riesgo de que los hijos presenten TCA a lo largo de su vida
	Hiperémesis, hipotermia e hipoglucemia	Microcefalia	
	Mayor consumo de tabaco	Mayor número de abortos	
	Ejercicio físico excesivo		
<b>Bulimia nerviosa (BN)</b>	Aumento de síntomas de bulimia, especialmente en el primer trimestre	Abortos	
	Ejercicio físico excesivo	Bajo peso al nacer	Interrupción prematura de la lactancia
	Ganancia de peso baja o excesivamente alta	Baja puntuación Apgar	Actitudes intrusivas y desorganizadas en la alimentación del RN
	Hipertensión	Parto de nalgas	Mayor riesgo de que los hijos presenten un TCA a lo largo de su vida
	Mayor riesgo de depresión postparto	Paladar hendido	

## 21.4. Bibliografía

- Abraham SF, Bendit N, Mason C y cols. *The psychosexual histories of young women with bulimia*. *Aust N Z J Psychiatry*. 1985;19:72-76.
- A.P.A.: Asociación Americana de Psiquiatría. *DSM-IV. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Edición española*. Barcelona: Masson; 1995.
- A.P.A.: American Psychiatric Association. *Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder*. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1-52.
- A.P.A.: Asociación Americana de Psiquiatría. *DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Edición española*. Barcelona: Masson; 2002.
- A.P.A.: American Psychiatric Association. *Treatment of patients with eating disorders*. 3ª ed. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006;163:4-54.
- Behar Astudillo, R. *Trastornos de la conducta alimentaria, embarazo y puerperio*. *Med. UIS*. 2013; 26,1: 21-28.
- Blais MA, Becker AE, Burwell RA y cols. *Pregnancy: outcome and impact on symptomatology in a cohort of eating-disordered women*. *Int J Eat Disord*. 2000;27:140-149.
- Blankley G, Galbally M, Snellen M y cols. *Borderline Personality Disorder in the perinatal period: early infant and maternal outcomes*. *Australas Psychiatry*.2015;23,6:688-692. doi:10.1177/1039856215590254.
- Bodnar LM, Keerthy RS, Wisner KL. *Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy: deceleration of weight gain because of depression or drug?* *Am J Psychiatry*. 2006;163:986-991.
- Bushe C, Shaw M, Peveler RC. *A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia*. *J Psychopharmacol*. 2008;22:46-55.
- Brinch M, Isager T, Tolstrup K. *Anorexia nerviosa and motherhood: reproduction pattern and mothering behavior of 50 women*. *Acta Psychiatr Scand*.1988;77:611-617.
- Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL y cols. *Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study*. *J Clin Psychiatry*. 1999;60:130-135.
- Crow SJ, Thuras P, Keel PK y cols. *Long-term menstrual and reproductive function in patients with bulimia nervosa*. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1048-50.
- De Genna NM, Feske U, Larkby C y cols. *Pregnancies, Abortions and Births in Women with and without Borderline Personality Disorder (BPD)*. *Womens Health Issues*. 2012 July ; 22,4: e371-e377. doi:10.1016/j.whi.2012.05.002.
- Emiliano ABF, Fudge JL. *From galactorrhea to osteopenia, Rethinking serotonin-prolactin interactions*. *Neuropsychopharmacology*. 2004;29:833-46.
- ESHRE Capri Workshop Group. *Nutrition and reproduction in women*. *Hum Reprod Update*. 2006;12: 193-207.
- Fairburn CG, Stein A, Jones R. *Eating habits and eating disorders during pregnancy*. *Psychosom Med*. 1992;54:665-672.
- Fornari V, Dancyger I, Renz J y cols. *Eating disorders and pregnancy: Proposed treatment guidelines for obstetricians and gynecologists*. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2014;4: 90-94.
- Lieb K, Völlm B, Gerta Rücker G y cols. *Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials*. *The British Journal of Psychiatry*. 2010; 196: 4–12. doi: 10.1192/bjp.bp.108.062984.
- García del Castillo I, Olza Fernández I. *Psicoterapia integradora de trastornos de la conducta alimentaria durante el embarazo*. *C. Med. Psicocom*. 2013; 105:55-64.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- González MA, Abeijón JA, Bustamante S y cols. *Abordajes de los trastornos de la personalidad en la red de Salud Mental del País Vasco. Investigación Comisionada. Vitoria-Gasteiz. Departamento de Sanidad, Gobierno Vasco. Informe nº: Osteba D-08-01. 2008.*
- Gregoire A, Pearson S. *Risk of pregnancy when changing to atypical antipsychotics (letter). Br J Psychiatry. 2002;180:83-4.*
- Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. *Antidepressant induced sexual dysfunction. Ann Pharmacother. 2002;36:1577-89.*
- GTGPC: Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria. *Guía de Práctica Clínica sobre Trastornos de la Conducta Alimentaria. Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Núm. 2006/05-01.*
- GTGPC: Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre trastorno límite de la personalidad. (Fórum de Salud Mental y AIAQS, coordinadores). *Guía de práctica clínica sobre trastorno límite de la personalidad. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Pla Director de Salut Mental i Addiccions. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2011.*
- Hoffman ER, Zerwas SC, Bulik CM. *Reproductive issues in anorexia nervosa. Expert Rev Obstet Gynecol. 2011; 6, 4: 403–414. doi:10.1586/eog.11.31.*
- Kass AE, Kolko RP, Wilfley DE. *Psychological treatments for eating disorders Curr Opin Psychiatry. 2013; 26, 6: 549–555. doi:10.1097/YCO.0b013e328365a30e.*
- Kouba S, Hallstrom T, Lindholm C y cols. *Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. Obstet Gynecol. 2005;105:255-260.*
- Krüger S, Kennedy SH. *Psychopharmacotherapy of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge-eating disorder. J Psychiatry Neurosci. 2000;25:497-508.*
- Larsson G, Andersson-Ellström A. *Experiences of pregnancy-related body shape changes and of breast-feeding in women with a history of eating disorders. Eur Eat Disord Rev. 2003;11:116-124.*
- Lieb K, Völlm B, Rücker G y cols. *Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. Br J Psychiatry. 2010;196:4-12. doi: 10.1192/bjp.bp.108.062984.*
- McElroy SL, Arnold ML, Shapira NA y cols. *Topiramate in the treatment of binge eating disorder associated with obesity: a randomized, placebo-controlled trial. Am J Psychiatr. 2003;160:255-261.*
- Madsen IR, Hørder K, Støvring RK. *Remission of eating disorder during pregnancy: five cases and brief clinical review. J Psychosom Obstet Gynaecol. 2009;30,2:122-126.*
- Mathieu J. *What Is Pregorexia?. Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics. 2009; 6:976-979.*
- Medrano J, Pacheco L, Zardoya. *Uso no autorizado de psicofármacos. El nuevo Real Decreto. 1015/2009. Norte de Salud Mental.2009; 35:79-88.*
- Micali N, Simonoff E, Treasure J. *Risk of major adverse perinatal outcomes in women with eating disorders. Br J Psychiatry. 2007a;190:255-259.*
- Micali N, Treasure J, Simonoff E. *Eating disorders symptoms in pregnancy: a longitudinal study of women with recent and past eating disorders and obesity. J Psychosom Res. 2007b;63:297-303.*
- Micali N. *Management of eating disorders during pregnancy. Prog Neurol Psychiatry. 2010;14: 24-26.*
- Micali N, De Stavola B, dos-Santos-Silva I y cols. *Perinatal outcomes and gestational weight*

- gain in women with eating disorders: a population-based cohort study. BJOG. 2012; 119, 12: 1493-1502.*
- Morgan JF, Lacey JH, Chung E. Risk of postnatal depression, miscarriage and preterm birth in bulimia nervosa: retrospective controlled study. *Psychosom Med. 2006;68:487-492.*
  - NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. National Collaborating Centre for Mental Health. *Borderline Personality Disorder: treatment and management. London (United Kingdom). 2009.*
  - Rocco PL, Orbitello B, Perini L y cols. Effects of pregnancy on eating attitudes and disorders: a prospective study. *J Psychosom Res. 2005;59:175-179.*
  - Stein A, Fairburn CG. Eating habits and attitudes in the postpartum period. *Psychosom Med. 1996;58:321-325.*
  - Stein A, Woolley H, Cooper SD y cols. An observational study of mothers with eating disorders and their infants. *J Child Psychol Psychiatry. 1994;35:733-748.*
  - VV.AA. *Guía para el uso autorizado de psicofármacos en España 2005.* (Pacheco L y Medrano J, editores). Barcelona. Glosa. 2005.
  - Yager J, Devlin MJ, Halmi KA y cols. *Guideline Watch (August 2012): Practice guideline for the treatment of patients with eating disorders. 3rd Ed. Disponible en: <http://psychiatryonline.org/guidelines>*

### CAPÍTULO 22

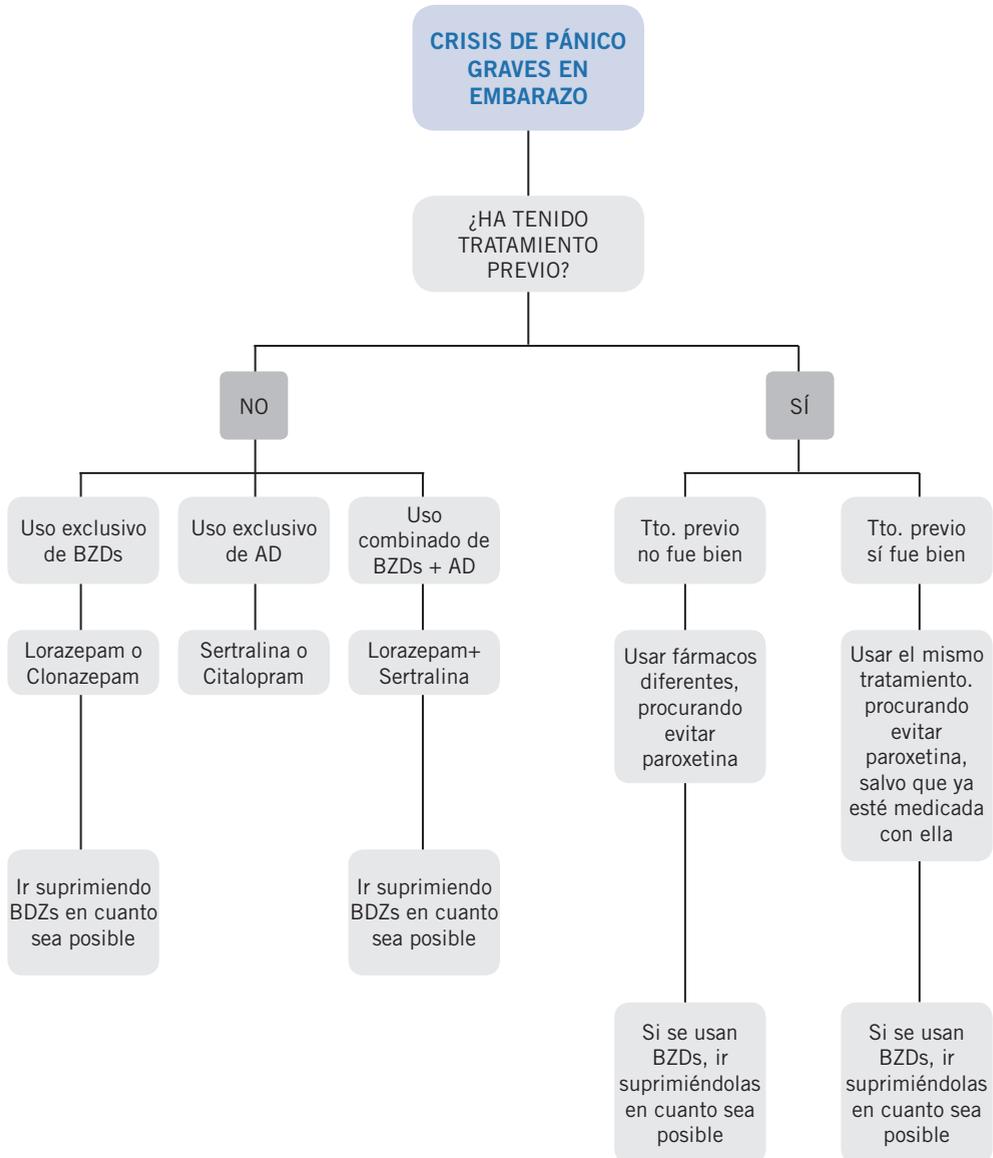
#### Algunos árboles de decisiones respecto al uso de psicofármacos en las principales patologías psiquiátricas

En este capítulo intentaremos presentar unos cuantos árboles de decisiones Terapéuticas respecto al uso de psicofármacos en el embarazo, en función de la patología que presente cada paciente restringiendo los mismos, por razones prácticas, a un número concreto de patologías, que son las siguientes:

- Crisis de pánico
- Episodio depresivo unipolar
- TAB, en diferentes circunstancias
- Psicosis, en diferentes circunstancias
- Consumo de opioides
- Trastornos relacionados con el alcohol
- Tabaquismo

Dada la complejidad y extensión que nos supondría realizar estos árboles en los tres trimestres del embarazo para cada una de las patologías, hemos optado por restringir los mismos al periodo del primer trimestre dado que este, además, es el que habitualmente presenta mayores problemas en cuanto al riesgo de teratogenicidad. Asimismo, como este es un texto sobre el uso de psicofármacos durante el embarazo y la lactancia, presentamos los árboles dando por sabido que, en las patologías que se muestran, tanto la paciente como el facultativo han optado por el uso de estos fármacos, por los motivos que fueran. De otra manera, las dicotomías de los esquemas se harían excesivamente complejos, perdiendo su interés principal. En todos los casos expuestos también obviamos que el facultativo puede ofrecer la realización de psicoterapia a la paciente, pero lo que queremos exponer aquí es cuál sería el esquema psicofarmacológico en cada trastorno.

FIGURA 22.1: CRISIS DE PÁNICO DURANTE EL EMBARAZO



# USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

FIGURA 22.2: DEPRESIÓN UNIPOLAR DURANTE EL EMBARAZO

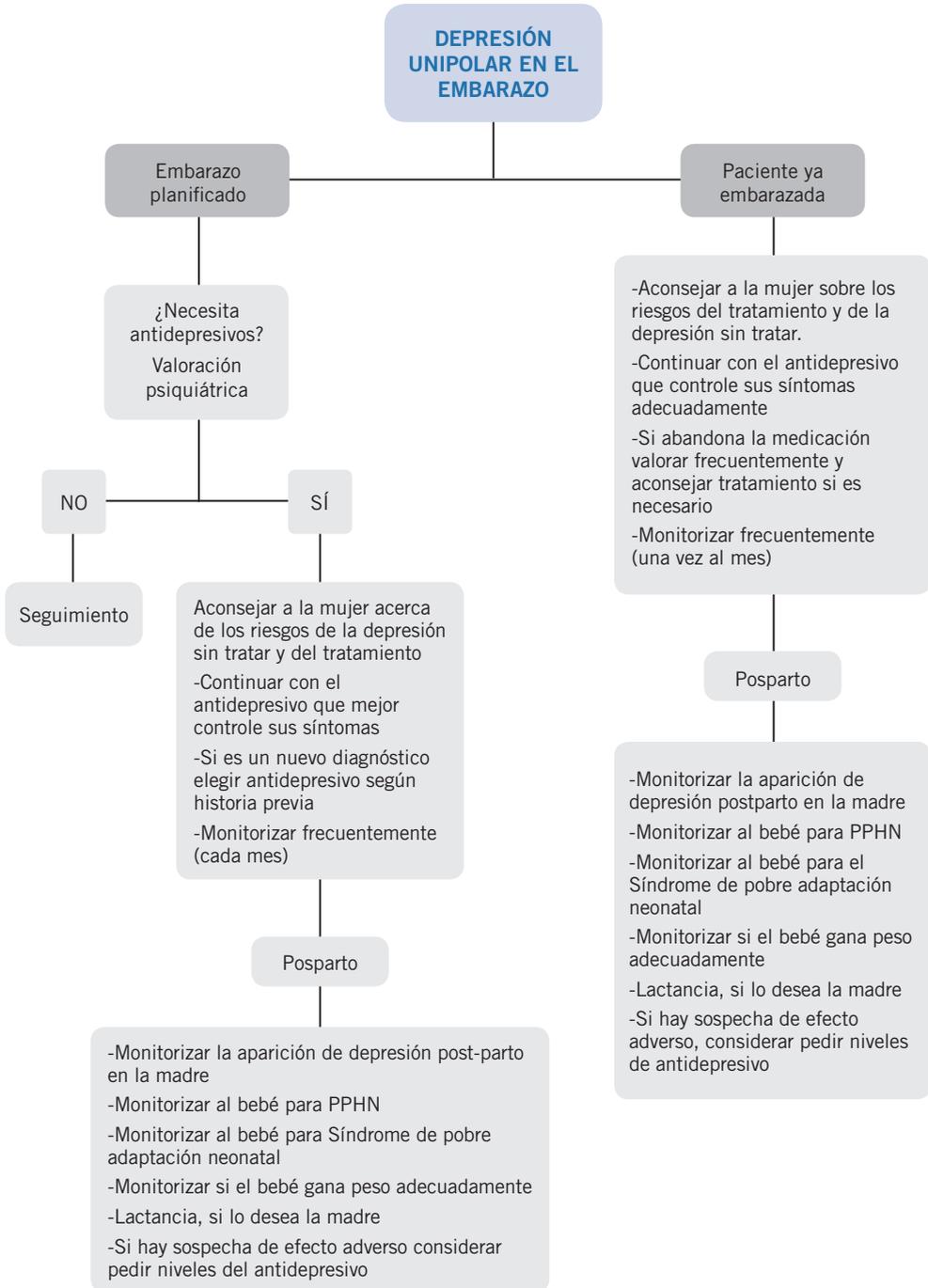


FIGURA 22.3: EMBARAZO PLANIFICADO EN MUJER CON TAB

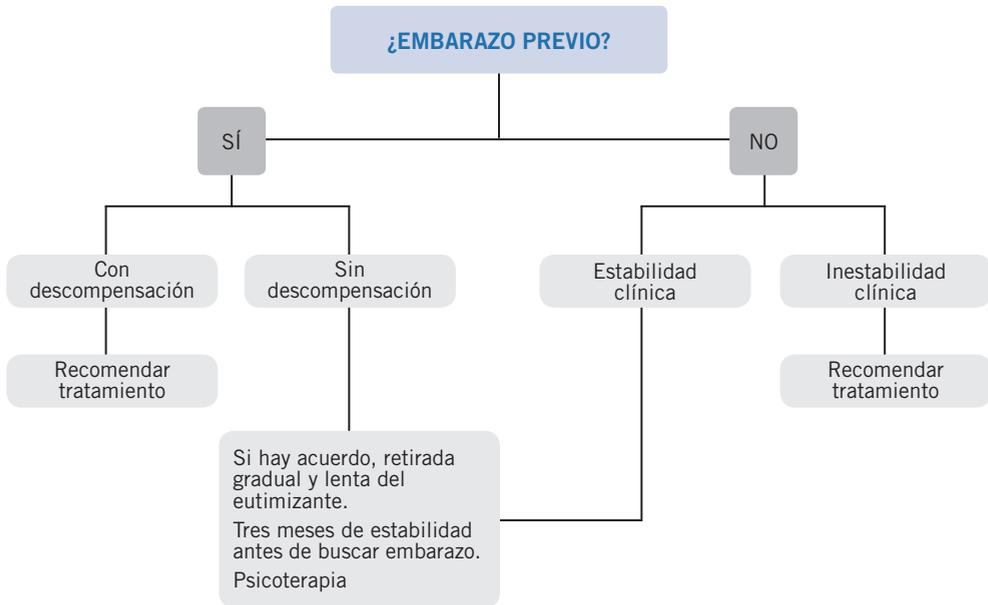
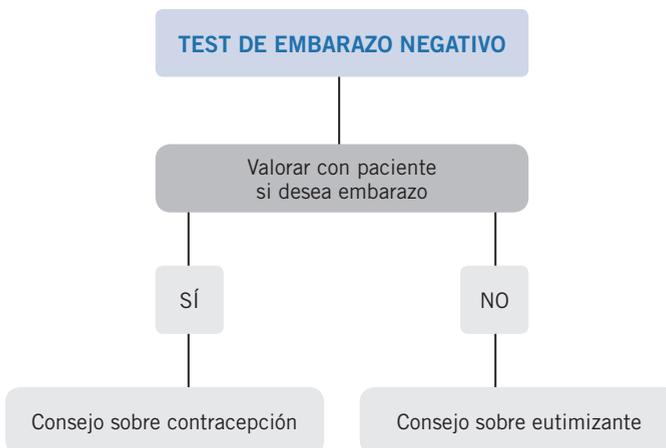
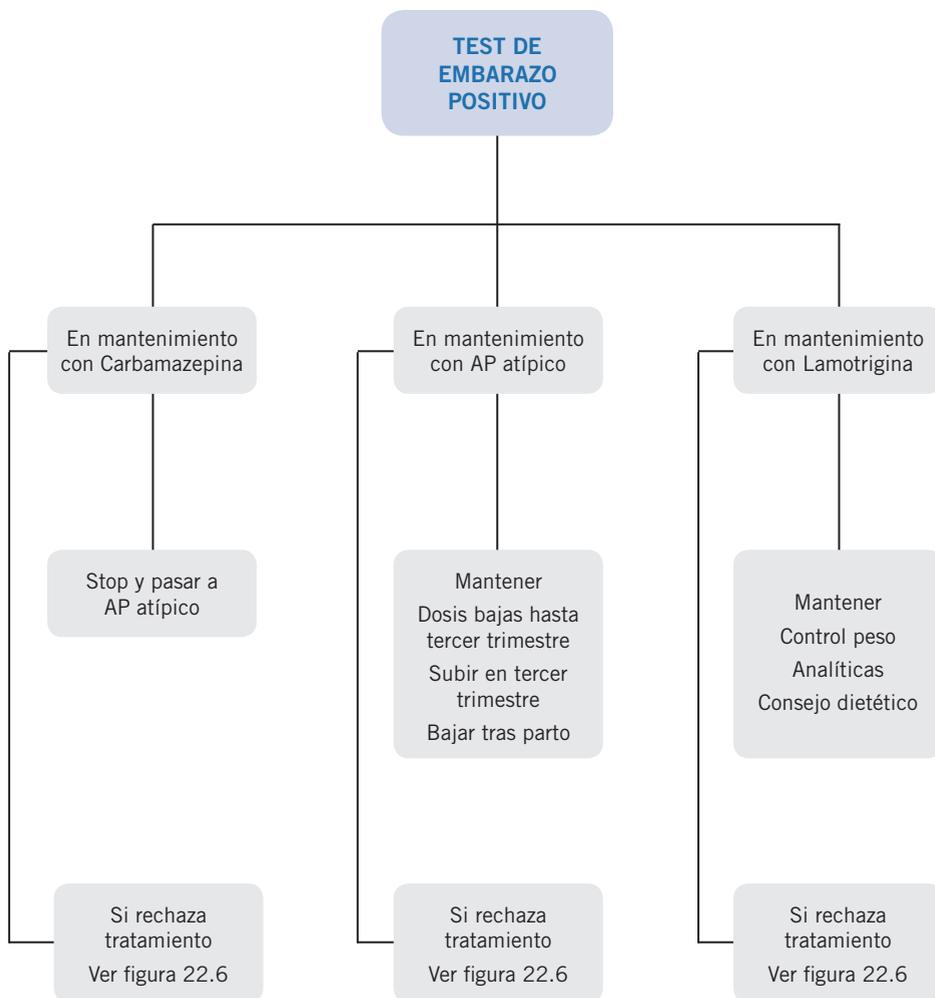


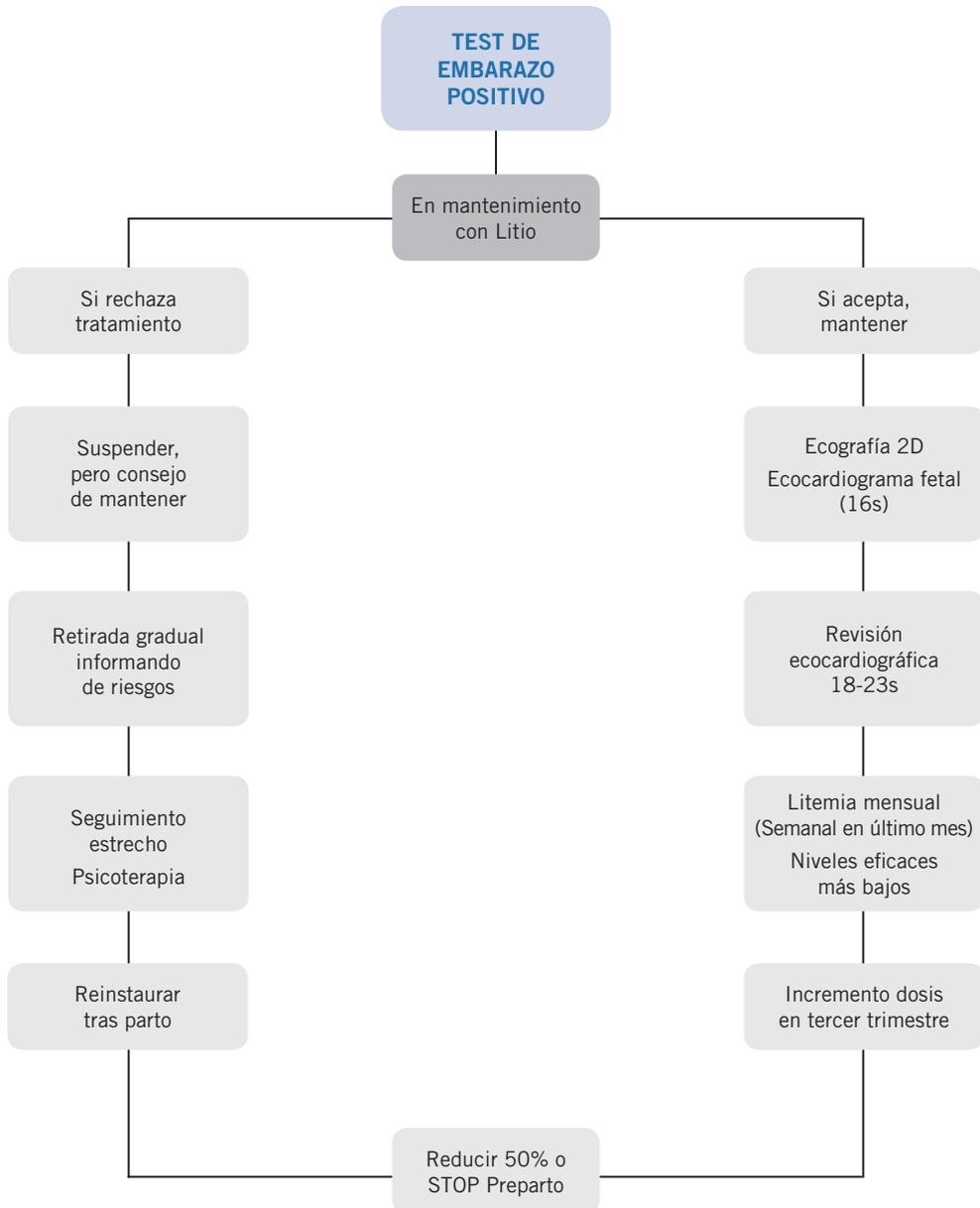
FIGURA 22.4: TAB-SOSPECHA DE EMBARAZO NO CONFIRMADA



**FIGURA 22.5: TAB-EMBARAZO EN MUJER EN TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO (1)**

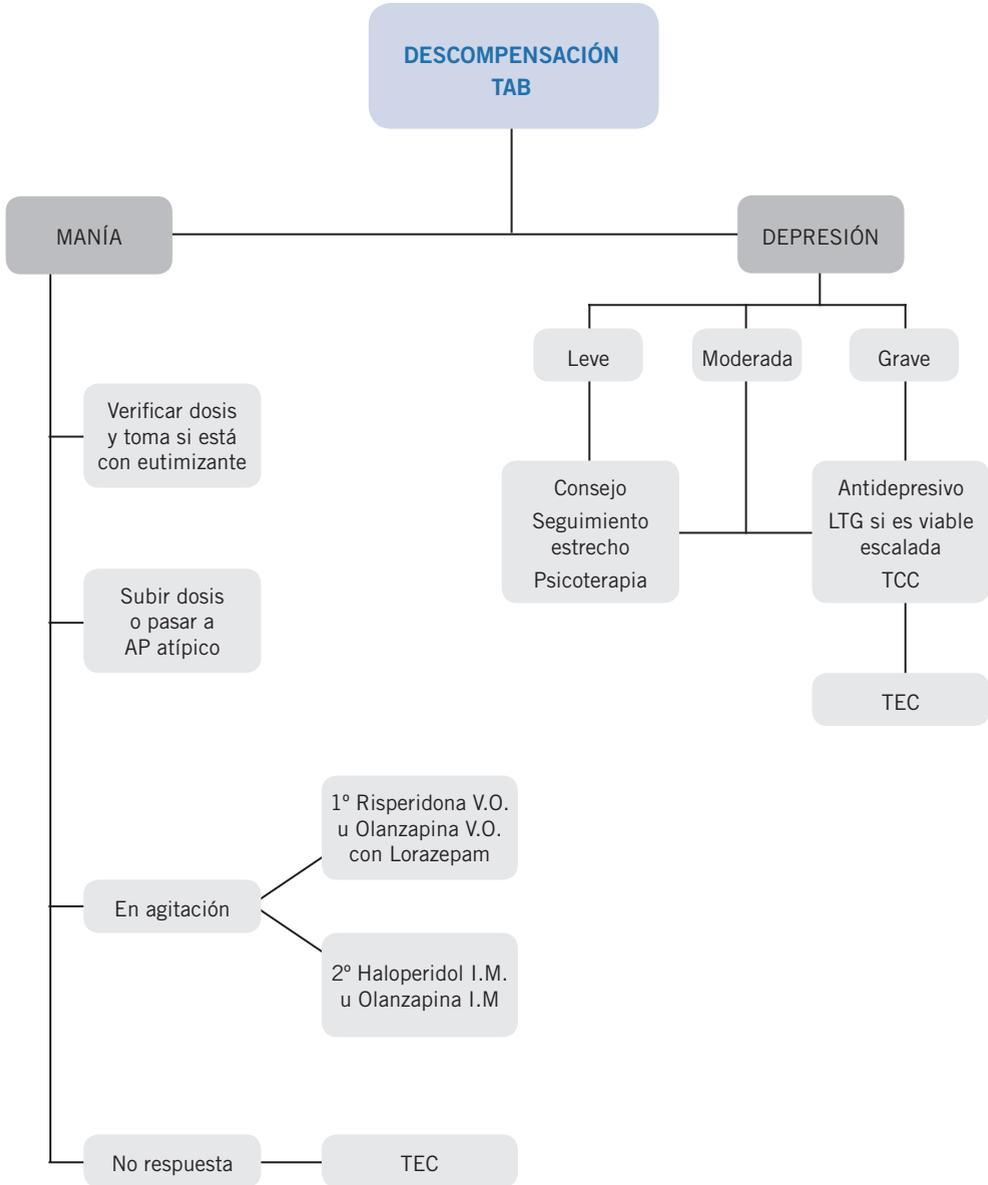


**FIGURA 22.6: TAB-EMBARAZO EN MUJER EN TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO (2)**

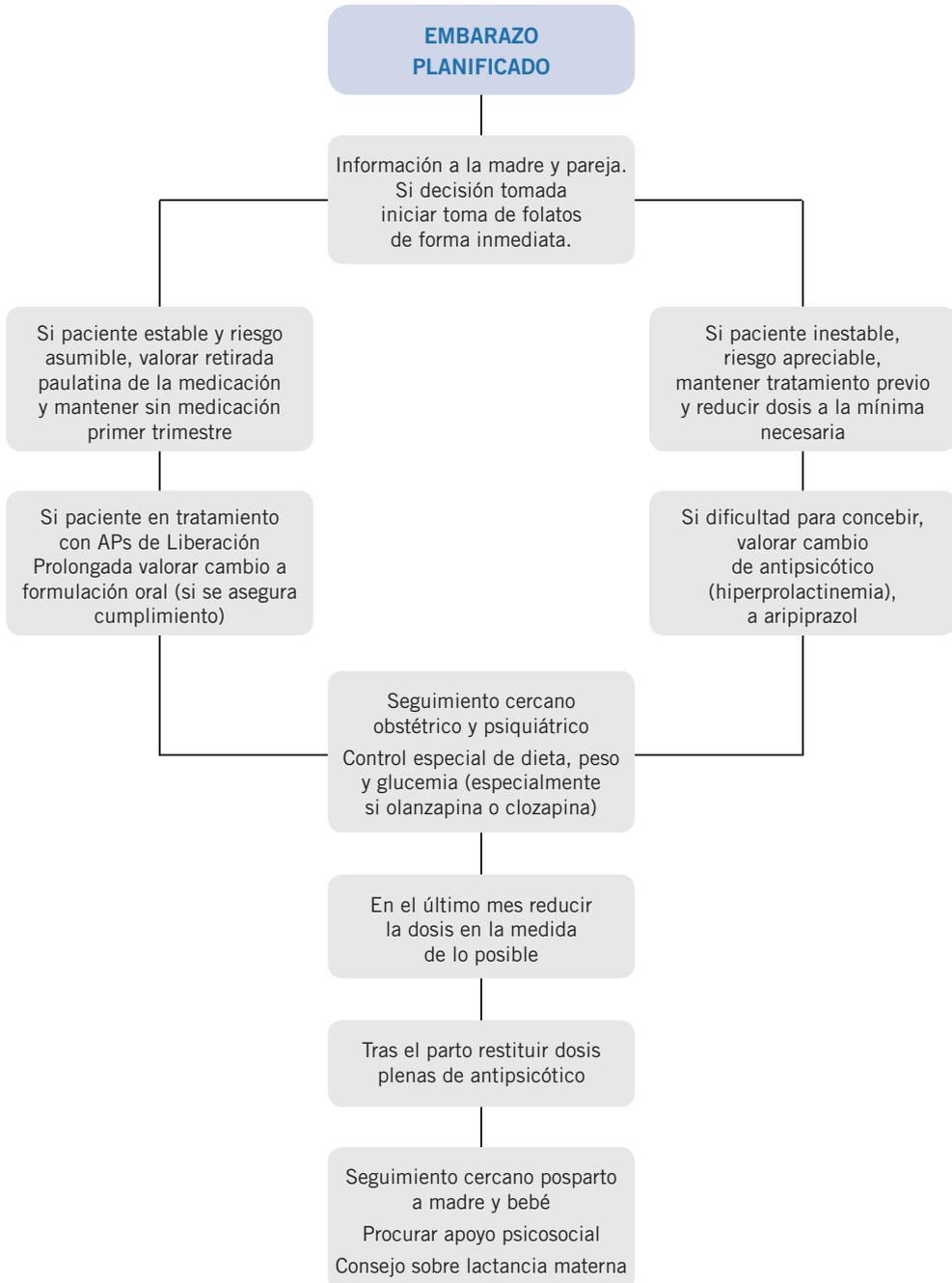


# USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

FIGURA 22.7: DESCOMPENSACION DEL TAB DURANTE EL EMBARAZO



**FIGURA 22.8: EMBARAZO PLANIFICADO EN MUJER EN TRATAMIENTO POR PSICOSIS**



## FIGURA 22.9: EMBARAZO NO PLANIFICADO EN MUJER EN TRATAMIENTO POR PSICOSIS

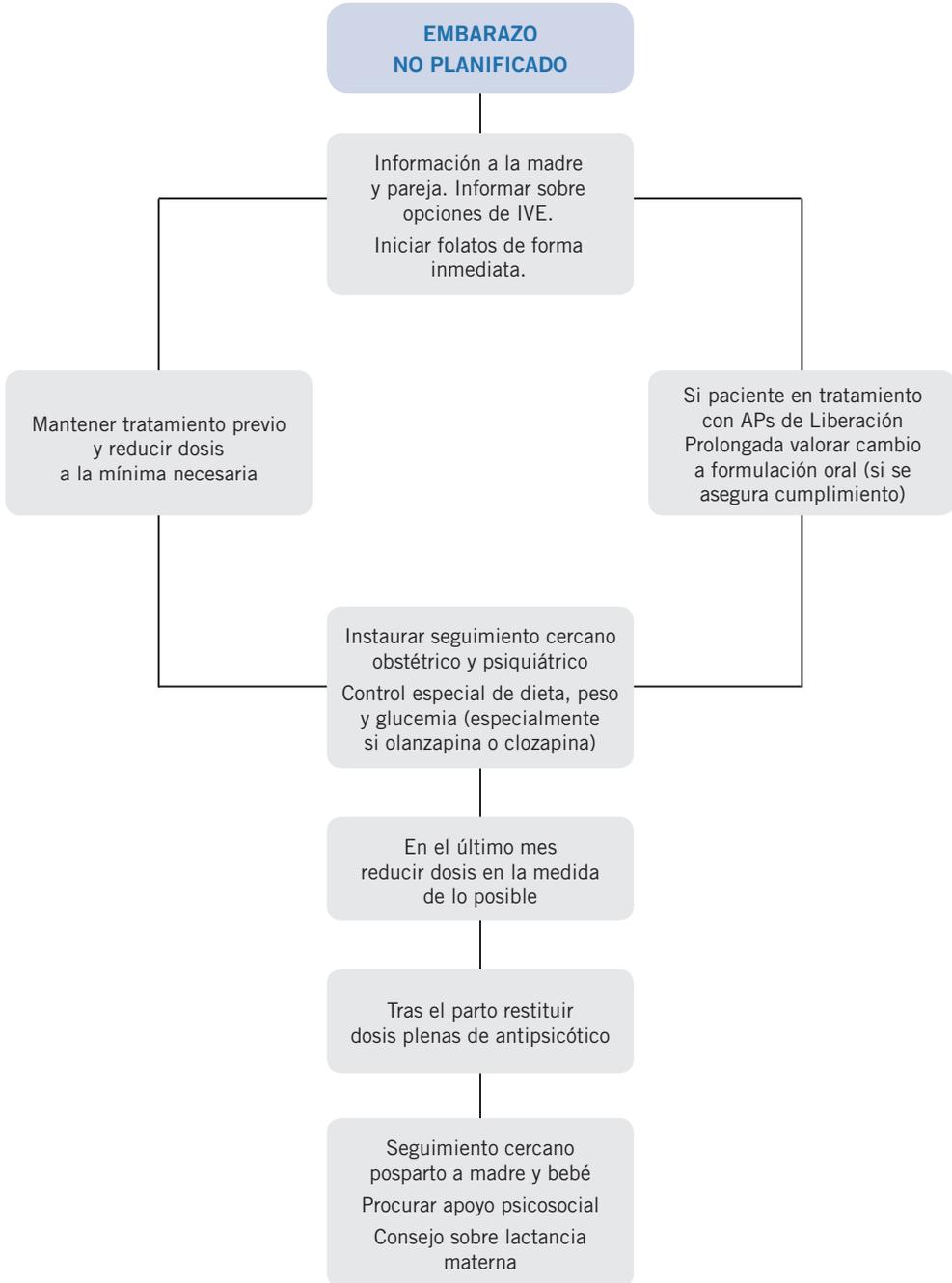
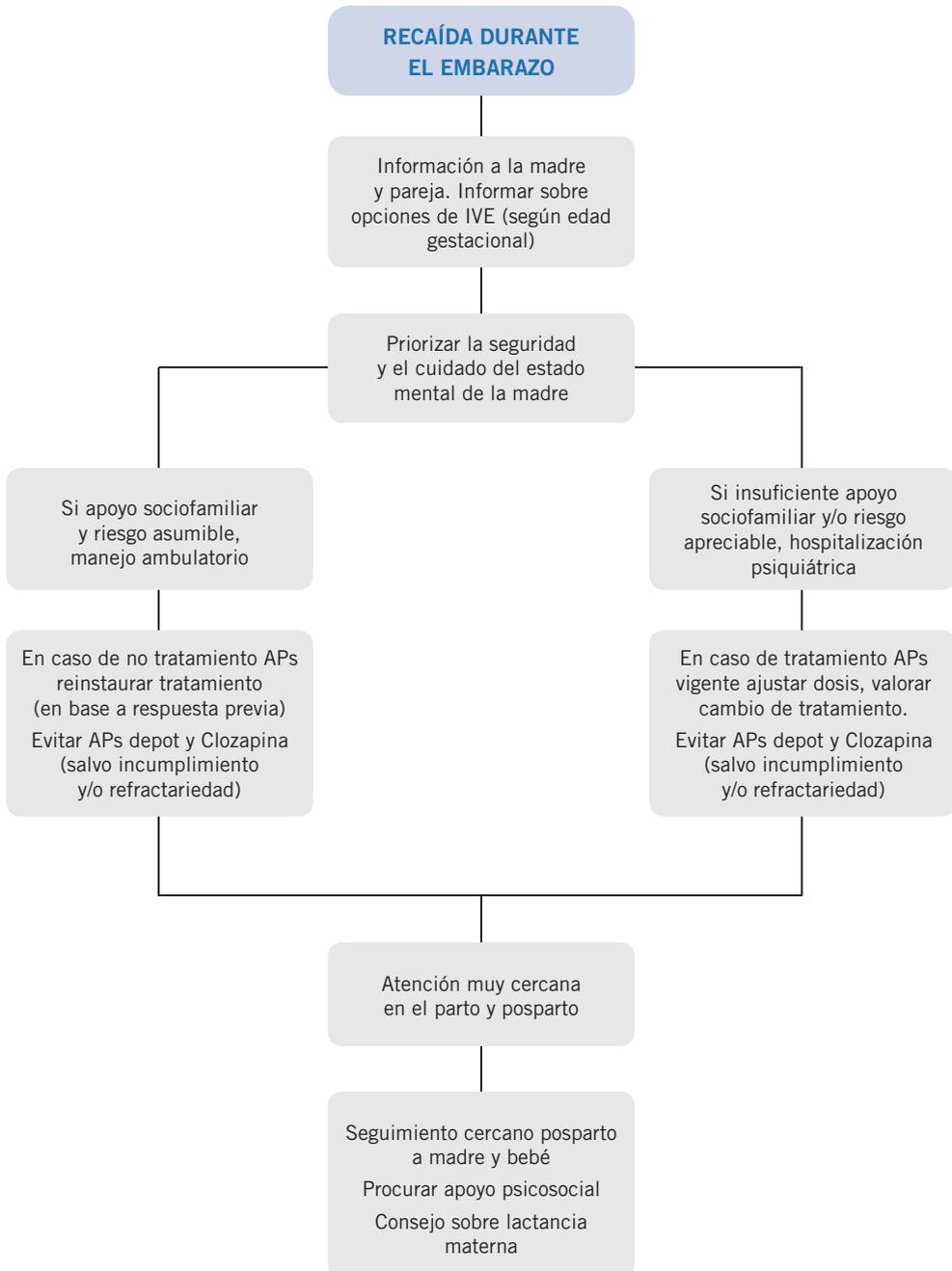
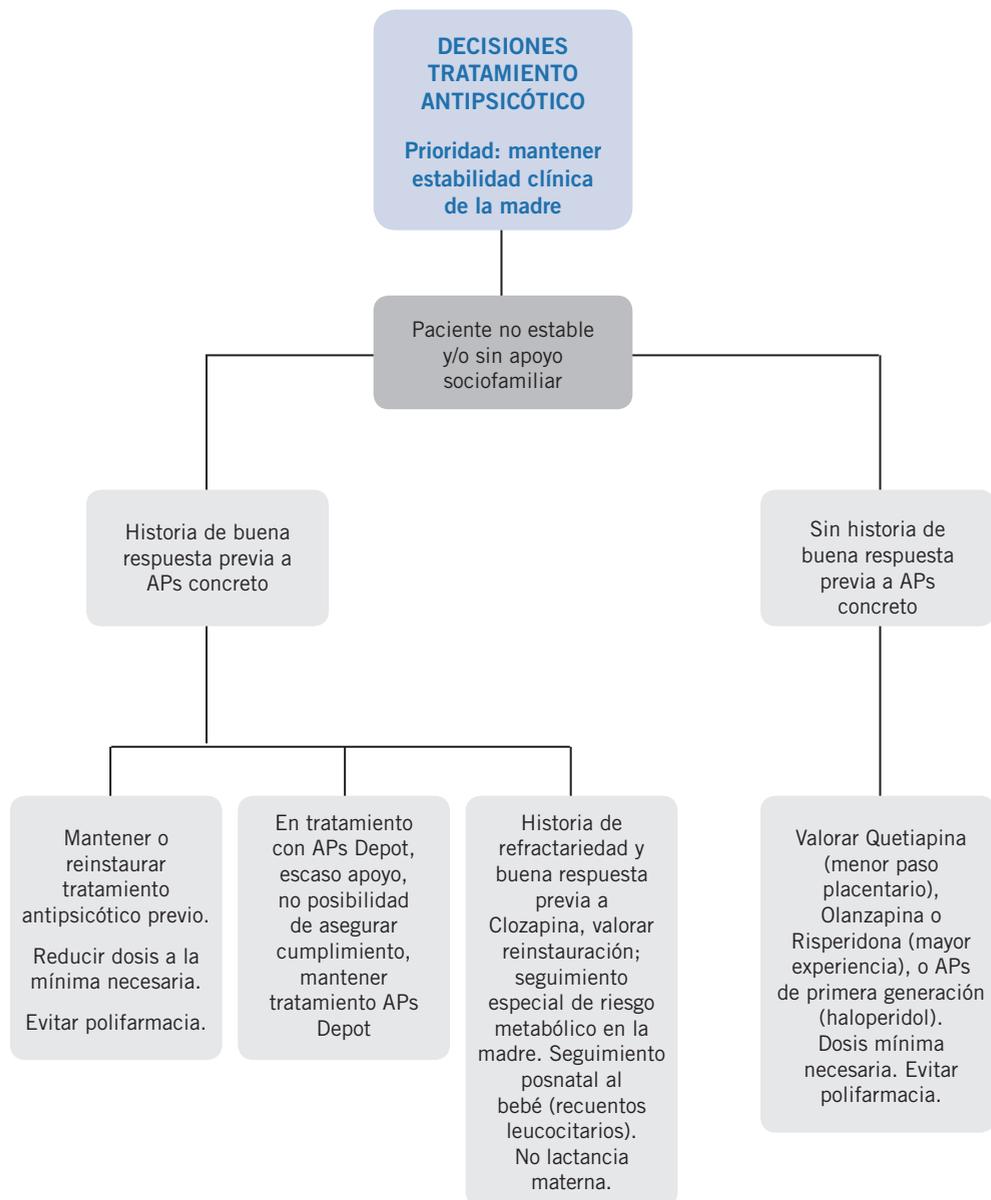


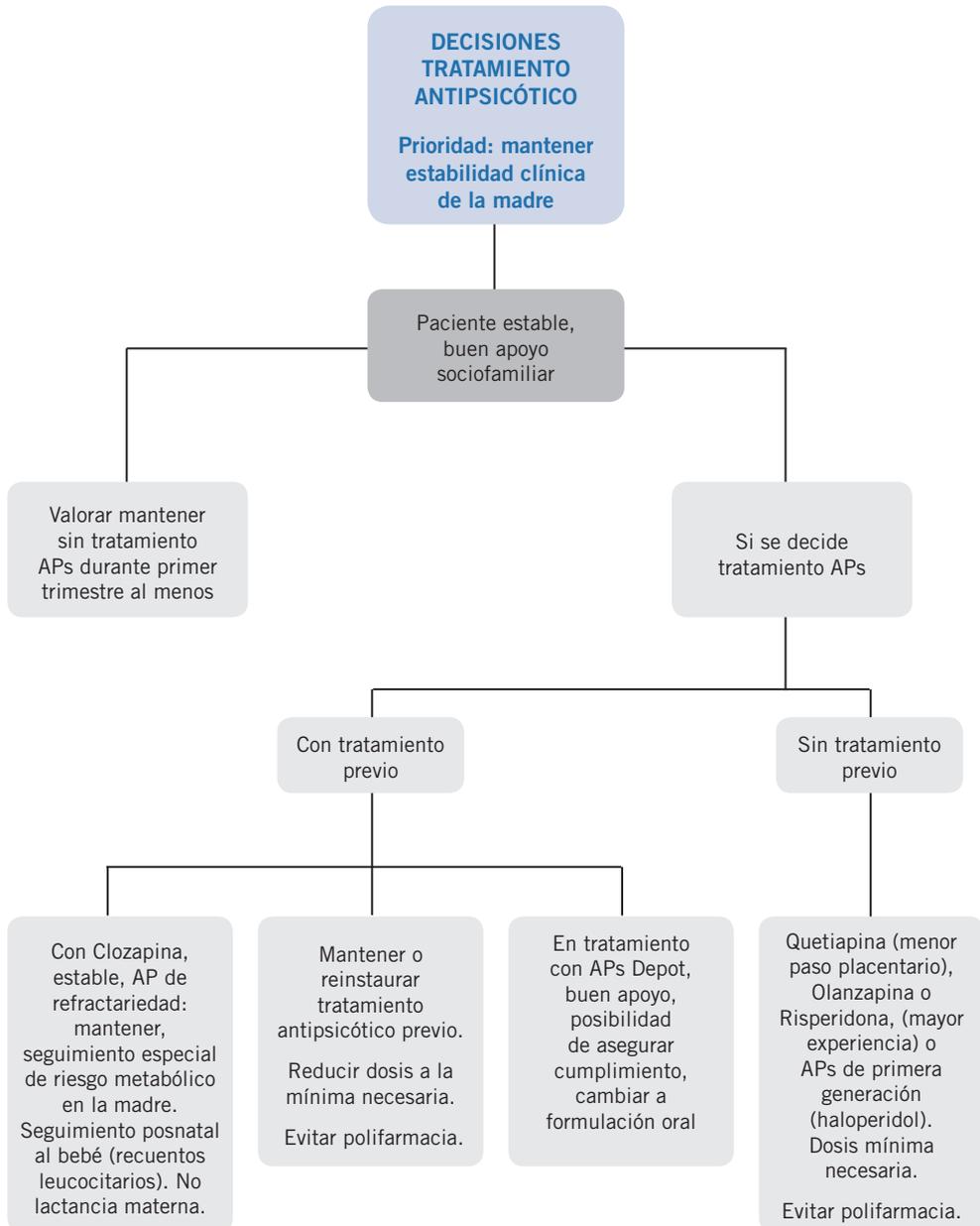
FIGURA 22.10: RECAÍDA PSICÓTICA DURANTE EL EMBARAZO



## FIGURA 22.11: DECISION SOBRE TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO EN EL EMBARAZO (1)

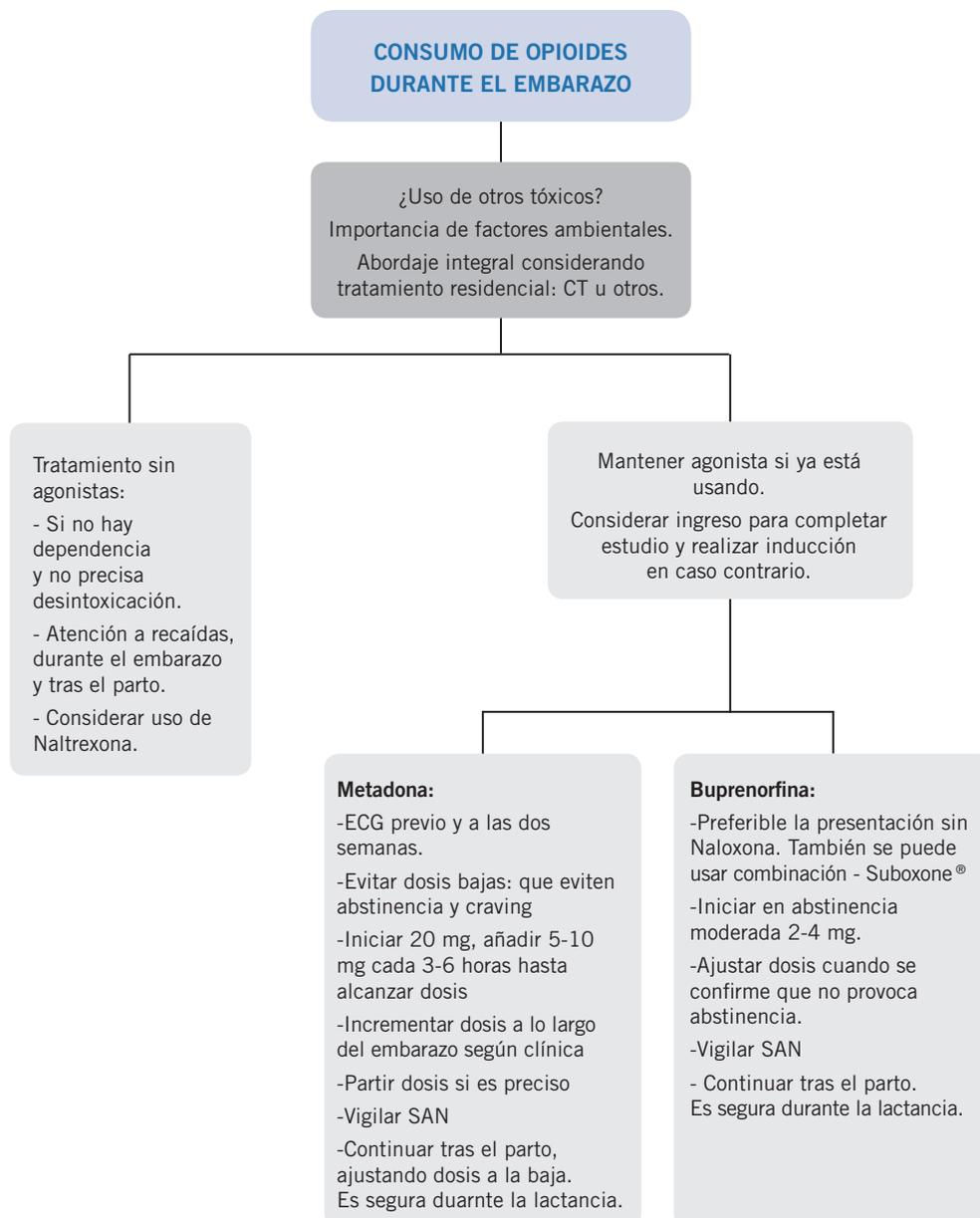


**FIGURA 22.12: DECISION SOBRE TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO EN EL EMBARAZO (2)**

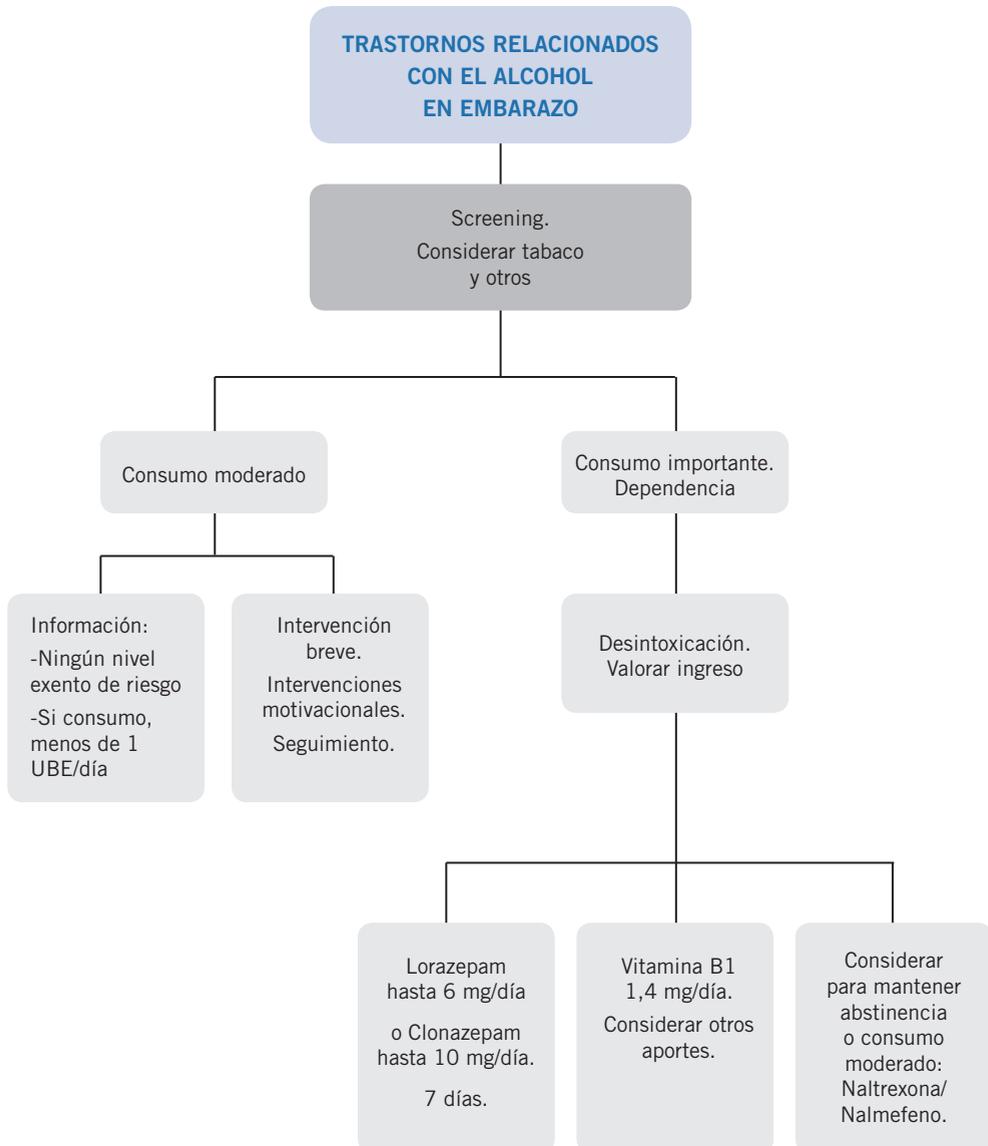


## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

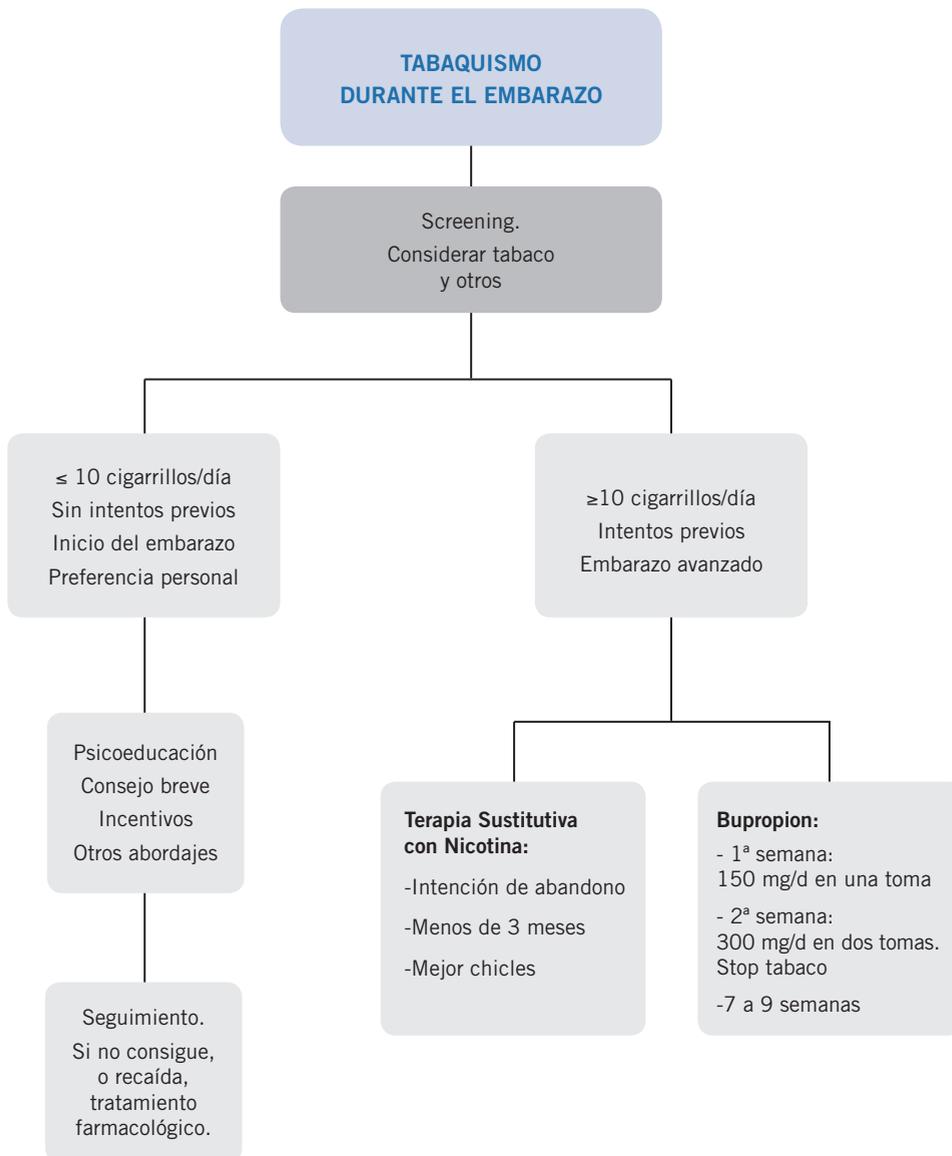
FIGURA 22.13: CONSUMO DE OPIOIDES DURANTE EL EMBARAZO



**FIGURA 22.14: TRASTORNOS RELACIONADOS CON ALCOHOL DURANTE EL EMBARAZO**



## FIGURA 22.15: TABAQUISMO DURANTE EL EMBARAZO



## Sección VI

### PSICOFARMACOLOGÍA DURANTE LA LACTANCIA

### CAPÍTULO 23

#### Consideraciones generales sobre la lactancia y los psicofármacos

##### 23.1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad se considera que la lactancia materna (LM) ofrece múltiples ventajas sobre el desarrollo del recién nacido, con beneficios establecidos sobre el niño, la salud de la madre y la relación materno filial. La LM en el lactante protege de infecciones, reduce el riesgo de desarrollar diabetes, enfermedad de Crohn, celiaquía, alergias alimentarias y tumores de inicio en infancia, especialmente leucemia. En la madre también ofrece ventajas: facilita la recuperación posparto, protege frente a depresión posparto y disminuye el riesgo de obesidad, osteoporosis, cáncer de ovario y cáncer de mama. Y para ambos facilita el desarrollo de un vínculo entre la madre y el recién nacido. Por este motivo desde hace décadas se desarrollan políticas desde diversos organismos y organizaciones dirigidas a incentivar la lactancia materna. La AAP (American Academy of Pediatrics) establece que la lactancia materna constituye la mejor y única fuente alimenticia que necesita el bebé durante los primeros 6 meses de vida (AAP, 2001) y es además una oportunidad única para establecer un vínculo afectivo entre madre e hijo. Esta tendencia a considerar que la lactancia natural representa un beneficio tanto para la madre como para el hijo ha provocado un incremento en el número de madres que optan por la LM. Con los datos disponibles sobre los beneficios de la LM se podría afirmar que, a día de hoy, interrumpir o contraindicar la LM supone un riesgo importante de morbimortalidad para cualquier lactante y su madre, de forma que la AAP recomendó hablar de los riesgos de la lactancia artificial en lugar de hablar de las ventajas de la LM.

##### 23.2. ENFERMEDAD MENTAL Y LACTANCIA MATERNA

Existe una mayor incidencia de enfermedad mental en las mujeres en edad fértil. El periodo postnatal concretamente constituye un momento de mayor vulnerabilidad tanto para el inicio como para la recaída de una enfermedad psiquiátrica. Se ha descrito una prevalencia de depresión del 10-15% entre mujeres durante el periodo postparto (Gaynes y cols., 2005). Existe mayor riesgo de agravamiento de síntomas del trastorno bipolar en el postparto inmediato (Yonkers y cols., 2004). El embarazo y el puerperio son periodos de aparición o agravamiento del trastorno obsesivo compulsivo (Russell y cols., 2013). En el momento actual, en el cual ha aumentado el número de mujeres con intención de dar pecho, no es infrecuente encontrarse ante la situación en la cual es necesario manejar la enfermedad mental durante el periodo de lactancia. La necesidad de tratar con psicofármacos la enfermedad mental materna durante el periodo de lactancia constituye una situación clínica específica en la cual se deben atender dos situaciones médicas bien definidas (la enfermedad mental y la lactancia)

así como considerar el bienestar de dos personas (la madre y el lactante). La enfermedad mental materna no tratada durante el periodo neonatal precoz puede tener efectos perjudiciales sobre la relación materno-filial, así como suponer un riesgo para el bienestar del lactante. Asimismo, si se mantiene la LM durante el tratamiento, el recién nacido queda expuesto a los fármacos, pero suspender la LM para tratar con psicofármacos a la madre no siempre está basado en los conocimientos actualizados y en muchas ocasiones se lleva a cabo de forma innecesaria.

En términos generales, una madre lactante solo debe utilizar medicamentos que sean totalmente necesarios. La diversidad de datos publicados sobre el tema ha llevado muchas veces a no utilizar medicamentos cuando están indicados, o a recomendar la suspensión de la lactancia de forma innecesaria. Aunque la mayor parte de los psicofármacos se excreten en la leche materna, su presencia no siempre ha de constituir una contraindicación para su utilización durante la lactancia. Esto debe plantearse en los casos en los que el fármaco presente una toxicidad intrínseca sobre el lactante y alcance en la leche determinadas concentraciones para originar efectos en el niño (Ito y cols., 1999).

Para prescribir un tratamiento a una madre durante el periodo de lactancia es necesario realizar un análisis individualizado del cociente riesgo/beneficio para cada caso. Requiere considerar además de los beneficios documentados de la leche materna, el riesgo de la exposición para el lactante, la posibilidad de que la madre renuncie al tratamiento antes de suspender la lactancia y las consecuencias de una enfermedad mental materna no tratada. Ha de facilitarse a la madre la información científica actualizada disponible sobre estos aspectos para favorecer la toma de una decisión informada.

### 23.3. USO DE PSICOFÁRMACOS Y LACTANCIA MATERNA

El empleo de la medicación psicotrópica durante la lactancia no ha sido estudiado de una forma sistemática y controlada, ya que los estudios en madres lactantes y sus hijos son éticamente difíciles de llevar a cabo. La información disponible sobre los efectos adversos en el lactante se limita con frecuencia a publicaciones de casos que no permiten establecer una relación causal. Además la variabilidad en el diseño de los estudios dificulta el agrupamiento estadístico de los datos entre los diferentes trabajos. La información publicada tiende a ser escasa, dispersa y muchas veces contradictoria. No siempre se va a disponer de la información necesaria sobre el manejo de un psicofármaco durante la LM.

En el Vademécum Internacional, cuya información suele coincidir con el prospecto del fármaco, para más del 95% de los medicamentos la recomendación es suspender la LM o no tomar el medicamento en caso de lactancia, sin presentar ningún argumento o como mucho que el fármaco pasa a la leche. En más del 90% de los casos esta contraindicación no se basa en los datos publicados. La FDA (Food and Drug Administration) está trabajando para introducir cambios en la forma de ofrecer esta información, con el objetivo de facilitar un enfoque más clínico, práctico y actualiza-

do que ayude en la valoración del cociente riesgo/beneficio (AAP, 2013). La FDA está revisando sus recomendaciones con el fin de mejorar la información que se facilite en los prospectos sobre el uso de fármacos durante la lactancia. Se va a hacer hincapié también en los beneficios de la LM, que se van a incluir en los prospectos.

En 1983 el Comité de la AAP publicó la primera revisión sobre la transferencia de fármacos en la leche materna: "Transfer of drugs and chemicals into human milk" (AAP 1983). En el año 2001 publicó una nueva revisión (AAP, 2001) en la que incluye un listado de agentes que son transferidos a través de la leche materna y describe los posibles efectos adversos sobre el lactante con el objetivo tanto de proteger al lactante como de posibilitar la lactancia cuando esta es compatible. Los psicofármacos se excretan en la leche materna, y aunque en general a bajas concentraciones, debido a su prolongada vida media y posibilidad de metabolitos activos, pueden llegar a alcanzar cantidades detectables en plasma y tejidos del lactante, sobre todo durante los primeros meses de vida. Se trata de fármacos que afectan a la función neurotransmisora en el SNC y sobre los que no se dispone de la información necesaria para predecir los efectos a largo plazo sobre el neurodesarrollo. Por estas razones se engloban entre los fármacos para los cuales se desconocen efectos adversos sobre el lactante pero que pueden ser preocupantes. Son excepciones el litio que se clasifica entre los fármacos que han sido asociados con efectos sobre el lactante y que deberían ser administrados con causa significativa, la CBZ, el VPA y el zolpidem, que se engloban en el grupo de fármacos que se consideran habitualmente compatibles con la lactancia materna.

En el año 2008 el Comité de Lactancia Materna de la AEP (Asociación Española de Pediatría) facilitó, a modo resumen, una Guía rápida para los profesionales sobre "Lactancia y medicamentos: una compatibilidad casi siempre posible" (AEP, 2008). Los psicofármacos se encuentran entre los fármacos "a tomar con precaución durante la lactancia materna". Recomienda precaución con los APs por el riesgo de sedación en el lactante. En el caso del litio aconseja precaución por el riesgo de sedación y de efectos cardiovasculares sobre el lactante y que además requiere control clínico y analítico del mismo. En relación a las BDZs aconsejan elegir lorazepam y en el caso de los ADs, según esta guía, son de elección sertralina, paroxetina o fluoxetina. Especial precaución con doxepina y nefazodona (ya no comercializada en España), por el riesgo de efectos secundarios sedativos o cardiovasculares sobre el lactante. No obstante, señalan que prácticamente todos los antiepilépticos son compatibles con la lactancia materna.

Sin embargo estas publicaciones a modo de revisión no siguen el ritmo de las continuas actualizaciones de la información. A día de hoy son los listados o bases de datos los que ofrecen mayor cobertura de la información disponible sobre los fármacos y la lactancia. Permiten discernir de una manera rápida si una sustancia es compatible con la LM. El NIH (US National library of medicine) dispone de TOXNET (National Library of Medicine's Toxicology Data Network) donde se encuentra la base de datos LACTMED (Drugs and Lactation Database). Se trata de la base de datos más actualizada sobre el uso de medicamentos en la lactancia materna. En el año 2002 la Unidad de Pediatría del Hospital Marina Alta de Denia puso en marcha una base de datos (e-lactancia.org) sobre las recomendaciones basadas en publicaciones científicas sobre el uso de fárma-

cos durante la lactancia materna y que está en continua actualización.

En el caso de optar por la utilización de psicofármacos durante la lactancia, el objetivo principal ha de ser el de minimizar la exposición del lactante tanto al tratamiento como a la enfermedad materna. Para minimizar la exposición del recién nacido al tratamiento farmacológico es imprescindible ejercer un control de la dosis basado tanto en el conocimiento de los factores que controlan la excreción de los fármacos a través de la leche materna como en las diferencias fisiológicas específicas que tienen lugar en el recién nacido (Newport y cols., 2006). Los fármacos pasan a la leche materna desde el suero predominantemente por difusión pasiva de la fracción no ionizada y no unida a proteínas. La exposición del lactante va a estar condicionada tanto por factores maternos, como por factores relativos al niño y factores relacionados con el propio medicamento. Es del conjunto de estos factores de los que va a depender la compatibilidad entre el tratamiento y la lactancia materna.

**TABLA 23.1: FACTORES QUE INFLUYEN EN LA EXPOSICIÓN A FÁRMACOS EN EL LACTANTE**

<b>Factores maternos</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis de fármaco administrada: necesario que sean dosis suficientes para que se excrete en la leche en concentraciones que puedan afectar al lactante.</li> <li>• Periodicidad de administración: una dosis única o esporádica es poco probable que alcance niveles plasmáticos mantenidos que faciliten su excreción en la leche materna a diferencia de un tratamiento crónico.</li> </ul>
<b>Factores relativos al lactante</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• El recién nacido posee unas características fisiológicas que facilitan pueda quedar expuesto a mayores concentraciones plasmáticas de cualquier fármaco:</li> <li>• Menor actividad de los sistemas de enzimas hepáticos. Estudios in vitro han demostrado como la actividad del citocromo p-450 en el recién nacido a término es la mitad de la existente en la población adulta (Burt y cols., 2001). El sistema de oxidación madura hacia los 3 meses. Los efectos adversos asociados con la exposición a fármacos vía lactancia materna ocurren sobretodo en neonatos menores de 2 meses y raramente en lactantes mayores de 6 meses. Mayor riesgo de efectos adversos en prematuros y lactantes con enfermedad médica crónica asociada.</li> <li>• El riñón del recién nacido presenta una inmadurez funcional. La excreción renal está considerablemente reducida. Las sustancias eliminadas por vía renal tienden</li> </ul>

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

	<p>a acumularse aumentando el riesgo de una exposición tóxica (Burt y cols., 2001). El índice de filtración glomerular alcanza su madurez en 2-6 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• La inmadurez de la barrera hematoencefálica del recién nacido facilita que los fármacos liposolubles puedan presentarse en concentraciones 10-30 veces superiores en el sistema nervioso central (Burt y cols., 2001).</li></ul>
<b>Factores relativos al fármaco (propiedades físico-químicas)</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Grado de ionización: es la porción no ionizada la que atraviesa la barrera lacto-plasmática más fácilmente. Fármacos no ionizados pasan mejor a la leche.</li><li>• Liposolubilidad: los fármacos liposolubles presentan mayor facilidad para atravesar la membrana. A mayor liposolubilidad mayor paso a leche materna.</li><li>• Unión a proteínas: es la fracción de fármaco libre no unido a proteínas la que difunde más fácilmente a la leche. Los medicamentos con un alto índice de unión a proteínas penetrarán más difícilmente.</li><li>• Peso molecular: cuanto mayor es el peso molecular (&gt;500 Daltons) menor es la probabilidad de llegar a la leche materna. Las sustancias con peso molecular &gt; 900 Daltons no pasan a la leche materna.</li><li>• Volumen de distribución: expresa el volumen teórico de agua corporal en el que se disuelve el fármaco (L/kg). Un volumen de distribución bajo indica alta concentración en sangre por lo cual es más fácil que haya mayor paso a la leche.</li><li>• Biodisponibilidad oral: es el porcentaje de sustancia que alcanza la circulación sistémica tras su administración oral. A menor biodisponibilidad oral menor posibilidad de que ese fármaco que pasa en la leche sea absorbido por el lactante.</li><li>• Vida media del fármaco: cuanto más prolongada mayor riesgo de acumulación en la leche materna.</li><li>• T<sub>max</sub>: es el tiempo necesario para alcanzar la concentración máxima desde la administración del fármaco. Será el momento en el que teóricamente habría que evitar dar el pecho.</li><li>• T<sub>1/2</sub> o semivida de eliminación: es el tiempo que tarda la concentración plasmática de un fármaco en reducirse a la mitad. Cuanto más corto sea es que más rápido se elimina el fármaco y por lo tanto menor riesgo para la lactancia. Hay que evitar los fármacos depot para compatibilizar con la LM.</li></ul>

Aunque se han propuesto diferentes métodos para cuantificar la cantidad de fármaco transferida en la leche materna, clásicamente el más utilizado para estimar la exposición del lactante ha sido el cociente leche/plasma. Este cociente expresa el paso de una sustancia desde el plasma materno a la leche y se calcula a partir de las concentraciones del fármaco en el suero y en la leche materna. Este índice depende de las características físico químicas de la sustancia. Cuanto mayor es el cociente, mayor es el paso a leche. Los valores inferiores a 1 indicarían que la transferencia es relativamente baja. No obstante, cocientes iguales o superiores a 1 no implican necesariamente que el fármaco esté contraindicado durante la lactancia (Newport y cols., 2006). La precisión de este método es limitada, ya que en muchos casos los cálculos se realizan a partir de una única muestra de leche sin tener en cuenta la farmacocinética de la excreción. Una predicción más precisa de la exposición a través de la leche materna requiere un modelo en el que se consideren los gradientes de distribución y de tiempo (Véase Tabla 23.2).

**TABLA 23.2: MODELO DE PREDICCIÓN DE LA EXPOSICIÓN A FÁRMACOS A TRAVÉS DE LA LACTANCIA**

<b>Gradiente de distribución</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gradiente identificado en la leche materna de características lipofílicas y contenido proteico que condiciona un gradiente de distribución de la concentración del fármaco.</li> <li>• Durante la última parte de la toma que es más grasa, los fármacos psicotropos que son en general liposolubles van a presentarse a concentraciones más elevadas.</li> </ul>
<b>Gradiente de tiempo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Existe una evolución cronológica de la excreción de los fármacos psicótopos hacia la leche materna congruente con la fase de absorción gastrointestinal y que es predecible a través de la farmacocinética.</li> <li>• Por ejemplo sertralina presenta concentraciones máximas en la leche materna 8 horas tras la última dosis y mínimas inmediatamente antes de la siguiente.</li> </ul>

La mayor parte de los estudios clásicos expresan sus resultados mediante el cociente leche/plasma y no siempre se determinan las concentraciones séricas en el recién nacido. Obviamente, la concentración del fármaco en el plasma del lactante es una medida más directa de la exposición del lactante al fármaco que la medición en la leche materna. No obstante, este tampoco sería el parámetro último de la exposición a psicotropos y podría constituir una estimación insuficiente del parámetro realmente crítico que es la concentración del fármaco en el SNC (Newport y cols., 2006). Entre

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

los ADs, para paroxetina, sertralina y fluvoxamina se han descrito concentraciones prácticamente indetectables en el plasma del lactante. En el caso de la fluoxetina y la venlafaxina se han detectado los niveles más elevados de entre los ADs en el plasma del lactante. No obstante estos niveles son descritos generalmente en lactantes menores de 3 meses con una función hepática aún inmadura. A partir de los 3-6 meses con una función hepática madura los niveles de AD en plasma del lactante son prácticamente indetectables para todos los ADs. A día de hoy los niveles de fármaco en el plasma del lactante no son clarificadores: no se puede concluir que niveles indetectables en plasma del lactante estén exentos de efectos secundarios o de riesgo y tampoco se puede concluir que niveles detectables se asocien con efectos adversos. Para los fármacos de los cuales se dispone de la concentración en la leche materna se pueden calcular ciertos indicadores farmacocinéticos, sin necesidad de determinar directamente la concentración plasmática en el lactante. Son los indicadores que a día de hoy recogen la mayor parte de estudios publicados (Véase Tabla 23.3):

**TABLA 23.3: INDICADORES FARMACOCINÉTICOS PARA EL CÁLCULO TEÓRICO DE LA EXPOSICIÓN DEL LACTANTE**

<b>Dosis teórica del lactante</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cantidad teórica máxima de la medicación (mg/kg/día) que tras la toma materna puede recibir un lactante a través de la leche. Se calcula a partir de la concentración máxima publicada del fármaco en leche materna, asumiendo una ingesta de 150 ml/kg/día de leche.</li><li>• Dosis teórica (mg/kg/día) = concentración máxima publicada (mg/L) x 0.15 (L/kg/día)</li></ul>
<b>Dosis relativa del lactante</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Porcentaje de la dosis materna de un fármaco que llega al lactante. Se consideran seguras cifras &lt;10%. Este límite también ha sido aceptado por organismos como la AAP.</li><li>• Dosis relativa del lactante (%) = Dosis teórica del lactante (mg/kg/día) / dosis de la madre (mg/kg/día) x 100.</li><li>• Esta cifra es baja en el caso de sertralina, paroxetina y fluvoxamina</li></ul>

Con el estado actual de los conocimientos sobre el tratamiento con psicofármacos durante el embarazo y la lactancia, la decisión de compatibilizar la lactancia materna y el tratamiento con psicofármacos resulta compleja y hace necesario un análisis individualizado para cada caso del cociente riesgo/beneficio terapéutico (Newport y cols., 2006). Los profesionales deben aconsejar con rigor científico: verificar la inocuidad del tratamiento para el lactante, proponer la alternativa más segura y en caso de incompatibilidad justificar la interrupción de la LM. En el caso

compatibilizar el tratamiento farmacológico y la lactancia materna hay una serie de recomendaciones generales que nos deben guiar en la toma de decisiones, que se expresan en la Tabla 23.4:

**TABLA 23.4: RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL EMPLEO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE LA LACTANCIA**

- Solo utilizar los fármacos que sean estrictamente necesarios.
- Selección de entre los fármacos sobre los que se disponga de más información sobre su uso durante la LM.
- Utilizar siempre la dosis menor que pueda ser eficiente.
- Preferiblemente en monoterapia. Evitar formulaciones con asociaciones farmacológicas.
- Iniciar el tratamiento con la mitad de la dosis habitual incrementando la dosis de forma paulatina intentando mantener siempre la menor dosis posible.
- Conocer las características del fármaco: perfil de efectos adversos, interacciones con otros medicamentos.
- Los fármacos con un perfil de efectos adversos importante posiblemente supongan un mayor riesgo de toxicidad sobre el lactante.
- Preferiblemente se trate de fármacos seguros con vida media corta y sin metabolitos activos.
- La mayor parte de los fármacos que se pueden administrar en dosis pediátricas a lactantes no son tóxicos, ya que los recibirán a dosis subterapéuticas a través de la leche materna.
- Analizar las características disponibles sobre el fármaco que se va a utilizar y que pueden ayudar en la toma de decisiones: concentración del fármaco en leche, dosis teórica para el lactante y dosis relativa del lactante.
- La exposición del lactante a través de la leche es menor que la exposición fetal durante el embarazo. Es distinta la situación clínica en la que se plantea continuar un tratamiento ya administrado durante el embarazo y al que el lactante ya ha sido expuesto que iniciar un tratamiento de novo durante la lactancia materna.
- Se han sugerido pautas para amamantar que podrían minimizar la exposición del lactante al fármaco (tomar el fármaco tras la toma o evitar la toma en el momento de máxima concentración plasmática del fármaco) que además de generar estrés y confusión en la madre pueden interferir con el éxito de la LM a demanda.

### 23.4. Bibliografía

- American Academy of Pediatrics (Committee on drugs). *The transfer of drugs and another chemicals into human breast milk*. *Pediatrics*. 1983;72(3):375-383.
- American Academy of Pediatrics (Comitee on drugs). *The transfer of drugs and other chemicals into human milk*. *Pediatrics*. 2001; 108(3):776-89.
- American Academy of Pediatrics (Hari Cheryl Sachs and Committee on drugs). *The transfer of drugs and therapeutics into human breast milk: an update on selected topics*. *Pediatrics*. 2013; 132:e796.
- Burt V, Suri R, Altshuler L y cols. *The use of psychotropic medications during breastfeeding*. *Am J Psychiatry*. 2001; 158:1001-9.
- Gayness B, Gavin N, Meltzer-Brody S y cols. *Perinatal depression: prevalence, screening accuracy and screening outcomes*. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*. 2005; 119: 1-8.
- Ito S, Lieu M, Chan W y cols. *Continuing drug therapy while breast feeding. Common misconceptions of patients*. *Fam Physician*. 1999;45:897-9.
- Newport J, Fisher A, Graybeal B y cols. *Psicofarmacología durante el embarazo y la lactancia*. En: Schatzberg A, Nemeroff C. *Tratado de Psicofarmacología*. Ed Masson. Barcelona 2006.
- Paricio T, Lasarte J. *Lactancia y medicamentos: una compatibilidad casi siempre posible*. *Guía rápida para profesionales*. Comité de lactancia materna de la AEP; 2008. Disponible en: <http://www.aeped.es/comite-lactancia-materna/documentos/guia-rapida-compatibilidad-entre-medicamentos-y-lactancia-matern>
- Russell EJ, Fawcett JM, Mazmanian D. *Risk of Obsessive-Compulsive Disorder in Pregnant and Postpartum Women: A Meta-Analysis*. *J Clin Psychiatry*. 2013;74(4):377-385.
- Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z. *Management of Bipolar Disorder During Pregnancy and the Postpartum Period*. *Am J Psychiatry*. 2004; 161:608–620.

## CAPÍTULO 24

### Lactancia y psicofármacos para el tratamiento de los trastornos adictivos

#### 24.1. INTRODUCCIÓN

La elección entre lactancia materna y lactancia artificial para una mujer con una historia actual o pasada de trastornos relacionados con sustancias, legales o ilegales, es compleja. Una mayor proporción de estas mujeres respecto a la población general se decantan por la lactancia artificial.

En general, cualquier tipo de droga debería evitarse durante el embarazo y la lactancia, salvo que sea prescrito por motivos específicos. Además frecuentemente se asocian al consumo de sustancias otros factores que pueden influir en la lactancia:

- Los tóxicos están presentes en todos los ambientes socioeconómicos, pero es más frecuente la presencia de infecciones, dificultades económicas y de alojamiento, menores oportunidades formativas, etc.
- El consumo de sustancias es generalmente múltiple, incluyendo las legales como alcohol y tabaco. El mercado de distribución ilegal conlleva frecuentemente la mezcla con otras sustancias adulterantes, que resultan potencialmente peligrosas.
- La comorbilidad con patología psiquiátrica y uso de psicofármacos es muy frecuente. Idóneamente estos factores serán conocidos desde las primeras consultas de embarazo y esto habrá permitido diseñar estrategias terapéuticas y medidas de apoyo. En otras ocasiones, sin embargo, por el temor a la intervención de los Servicios de Infancia o por anticipar rechazo, algunas madres pueden no haber utilizado los recursos sanitarios hasta el momento del parto. Es a partir de entonces, mediante la exploración, analíticas o la aparición de síndromes de abstinencia en el neonato, cuando se estudian estas dificultades.

Los beneficios de la lactancia materna son múltiples y bien conocidos. Remitimos al lector al capítulo 23, donde han sido desarrollados.

En este capítulo se aborda cómo el consumo de sustancias influye en la lactancia, cómo las sustancias alcanzan la leche materna y pasan al lactante, cómo le afectan, y cuáles son las recomendaciones incluyendo el uso de psicofármacos para el tratamiento de los trastornos relacionados con sustancias. El objetivo es describir las evidencias disponibles para evitar caer en la actitud de desaconsejar la lactancia por temor o desconocimiento, privando de las ventajas de la lactancia materna a los hijos de madres que sufren trastornos relacionados con sustancias, y colocándoles en una situación aún más desfavorable. Un ejemplo demostrativo es la recomendación que la Academia Americana de Pediatría (AAP) mantuvo durante décadas desaconsejando la lactancia materna en mujeres que usaban dosis de Metadona mayores de 20 mg. Revisiones posteriores demostraron que la cantidad que pasa a leche materna a pesar de usar dosis más elevadas es escasa y no afecta significativamente al lactante.

### 24.2. PASO DE DROGAS A LA LECHE MATERNA

Los mecanismos por los que los fármacos pasan a leche materna han sido descritos en el capítulo 23. Se describe a continuación cómo influyen en el paso de las sustancias adictivas más comunes. Los patrones de consumo son diversos y estos factores ayudan a comprender en qué grado llegan a leche materna según sustancia, cantidad, frecuencia, etc. Las sustancias pasan a leche materna por difusión pasiva o facilitada a través de gradiente de plasma materno a leche. Los primeros días existen huecos entre los lactocitos que facilitan el paso de inmunoglobulinas, linfocitos, proteínas y otros componentes. También facilitan el paso de las drogas, que atraviesan en mayor cuantía. A menor peso molecular, mayor facilidad para atravesar. Alcohol y Cocaína van a atravesar con mucha facilidad comparados con Metadona, Heroína y THC. Estas últimas atraviesan más fácilmente los primeros días aprovechando los poros. La constante de disociación ácido-base (pKa) de cada droga permite comprender cuáles se quedan atrapadas en leche materna al cambiar su estado iónico. Las que son más básicas (mayor pKa), como alcohol y THC, se ionizan fuertemente en leche materna, que tiene un pH 7,0. Al estar ionizadas les resulta más difícil volver a leche materna. Este mecanismo puede generar acúmulos en leche materna. Cuanto mayor sea la unión a proteínas, menor es la fracción libre, que es la que decanta el gradiente, y menor proporción de la droga pasará a leche. Esto explica que Metadona, que se une en un 85-90% a  $\alpha$ -1-glicoproteína ácida, o THC, que se une en un 95% a albúmina, pasen con dificultad. Cocaína se une un 91%. Etanol, en cambio, no se une y alcanza niveles paralelos al plasma. Variaciones en los niveles de proteínas plasmáticas influyen en el paso. En la leche materna hay una concentración de proteínas del 0,8% al 0,9%; algunas porciones de las drogas se unirán a ellas. Un 5-15% de leche materna está formado por triglicéridos. Mucho más que el plasma. Las drogas más liposolubles se acumulan por tanto en leche materna. Otros factores maternos son la cantidad, frecuencia de droga consumida y vía de administración. A mayores niveles alcanzados, mayor paso. Problemas hepáticos o renales que dificulten la metabolización también aumentan la disponibilidad de la sustancia en plasma y facilitan el paso a leche. En la tabla 24.1 se resumen estas características en las drogas más comunes.

**TABLA 24.1: FACTORES QUE INFLUYEN EN EL PASO A LECHE MATERNA**  
(Adaptada de D'Apolito y cols, 2013)

SUSTANCIA	Pka	PESO MOLECULAR (g/mol)	SOLUBILIDAD LIPÍDICA
Etanol	15.9	45	No
Marihuana/THC	10.6	314.46	Sí
Cocaína	8.6	303.4	Sí
Heroína	7.6	369	Sí
Metadona	8.6	309	Sí
Buprenorfina	8.24-9.92	504	Sí

## 24.3. ALCOHOL Y FÁRMACOS RELACIONADOS

### 24.3.1. Alcohol

El alcohol se transfiere con gran facilidad a leche materna, igualando la concentración a la de la sangre materna. Los niveles de alcohol en leche materna hacen un pico rápido en 30-60 minutos tras la ingesta y luego bajan de forma paralela a los niveles en sangre materna. Por tanto, a diferencia de la etapa gestacional en que pasa a través de útero, el lactante puede no ingerir alcohol si se espera el tiempo preciso hasta la eliminación de leche materna. Si no se espera, el lactante recibe aproximadamente el 10% de la cantidad de alcohol ajustada por el peso de la madre. La metabolización a través de alcohol-deshidrogenasa está reducida en el periodo neonatal a aproximadamente la mitad que en adultos.

En contra de creencias culturales que recomiendan la ingesta de alcohol a las madres durante la lactancia, la ingesta de alcohol no aumenta la producción de leche materna. Al contrario, incluso en pequeñas cantidades puede reducirla, así como su eyección, mediante la disminución de la elevación de prolactina relacionada con la estimulación del pezón (Menella y cols., 2010).

Los efectos descritos en el lactante a corto plazo son cambios en el patrón de sueño, sedación e hipoglucemia inducida. A largo plazo, se cree que por acumulación, se han observado retrasos en el desarrollo motor a la edad de un año (Little y cols., 1989).

También se atribuye a la influencia del alcohol en el gusto y olor de la leche, la adquisición de memorias que influyen en el aprendizaje temprano. Lactantes eligen preferentemente juguetes por el olor a alcohol (Menella y cols., 1998).

La recomendación es que se ingieran bebidas alcohólicas lo menos posible durante la lactancia pero no hay evidencias claras de que el uso ocasional en pequeñas cantidades ocasionales provoque daño y no justifica la finalización de la lactancia. En caso de pequeñas cantidades ocasionales, se recomienda dar antes el pecho. Tras el consumo de alcohol, esperar al menos hasta la eliminación del alcohol en sangre, una hora por cada unidad de bebida estándar, antes de la siguiente toma. Se desaconseja el colecho. En los casos en que se realizan atracones puntuales (binge drinking) o ingestas importantes diarias puede considerarse la interrupción de la lactancia.

### 24.3.2. Nalmefeno-Selincro®

Nalmefeno está indicado para la reducción del consumo de alcohol en pacientes adultos que presentan un nivel de consumo de alcohol de alto riesgo, sin síntomas de abstinencia físicos, que no requieran una desintoxicación inmediata y que mantienen un nivel de consumo alto dos semanas después de la evaluación inicial. Debe acompañarse de apoyo psicosocial dirigido a incrementar la adherencia al tratamiento y a reducir el consumo de alcohol. Ha demostrado reducir los días de consumo excesivo de alcohol y el alcohol total consumido.

Estudios en animales han demostrado el paso de Nalmefeno y metabolitos a leche materna, aunque no hay datos en leche humana. La ficha técnica recomienda decidir entre seguir la lactancia sin medicación o seguir la medicación interrumpiendo la lactancia.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

### 24.3.3. Disulfiram-Antabus®

No hay datos del uso de Disulfiram durante la lactancia. Por su bajo peso molecular, su paso a leche materna es esperable. No se conocen los efectos potenciales de la exposición para el lactante.

Disulfiram interrumpe la metabolización de acetaldehído, metabolito de alcohol, inhibiendo de forma irreversible el enzima responsable. El objetivo es desincentivar el consumo en pacientes interesados en mantener la abstinencia. El uso de alcohol provocaría una reacción desagradable de enrojecimiento, palpitaciones, cefalea, náuseas y vómitos. En algunos casos puede provocar reacciones graves de hipotensión, desvanecimiento e incluso muerte.

Se desaconseja su uso en personas que no desean o no son capaces de interrumpir el uso de alcohol. Así, considerando que la lactancia por sí misma disuade de la ingesta de alcohol, no parece prudente su uso, que podría causar daños al feto en caso de ingesta de alcohol por acumulación de acetaldehído. El efecto además se mantiene durante días.

### 24.3.4. Cianamida Cálcica-Colme®

Provoca efectos similares a Disulfiram. La inhibición del enzima es reversible y su duración es menor, hasta 24 horas. También el efecto es de menor intensidad. De igual manera se desaconseja su uso.

### 24.3.5. Acamprosato-Campral®

Se sabe que en animales se excreta a leche. No hay datos acerca del uso en humanos. Sus características farmacocinéticas, con escasa fracción unida a proteínas, vida media elevada y peso molecular cercano a 400 sugieren que se excreta en leche materna. No se conocen los efectos para el lactante. La ficha técnica desaconseja su uso señalándolo como una contraindicación.

## 24.4. TABACO Y FÁRMACOS RELACIONADOS

### 24.4.1. Tabaco

El embarazo y la lactancia son ocasiones ideales para dejar de fumar y debe ser fuertemente recomendado. A algunas mujeres les resulta difícil y siguen fumando. Casi la mitad de las mujeres que dejan de fumar durante el embarazo recaen tras el parto (Rockhill KM y cols., 2015). A pesar las consecuencias adversas que serán descritas a continuación, hay evidencias de que la lactancia natural protege de infecciones respiratorias frente a la lactancia artificial a los hijos de mujeres fumadoras (Woodward y cols., 1990). También un estudio holandés mostró que los efectos causados por la exposición intrauterina al tabaco en el rendimiento cognitivo de los niños de nueve años solo se presentaba en quienes no tuvieron lactancia natural (Batstra y cols., 2003). La Asociación Española de Pediatría aconseja la lactancia materna en sus Recomendaciones Sobre la Lactancia Materna de 2012, aconsejando que no se fume delante del bebé, ni dentro de casa, y que en caso de fumar esto se haga tras dar el

pecho y desaconsejando el colecho.

Nicotina y sus principales metabolitos pasan rápidamente a leche materna. Nicotina alcanza una concentración tres veces mayor que en plasma, con una vida media más larga (Luck y cols., 1984). La concentración de Nicotina y Cotinina se incrementa según los cigarrillos fumados al día. La transferencia de nicotina al lactante es mayor si la madre da el pecho durante la primera hora tras haber fumado. Aunque la inhalación pasiva de humo es una fuente de absorción de nicotina, las concentraciones de Cotinina en orina son 5-10 veces mayor en hijos de madres fumadoras con lactancia natural que en hijos de madres fumadoras con lactancia artificial. Fumar también provoca el paso de otros compuestos como cadmio a leche materna y disminuye la cantidad de yodo, por lo que se considera el uso de yodo suplementario (Laurberg y cols., 2004). La duración de la lactancia en mujeres fumadoras es significativamente más corta por factores sociales y por disminución de la producción de prolactina relacionada con la nicotina (Amir y cols., 2002). Los lactantes de madres fumadoras presentan más frecuentemente cólicos del infante, infecciones respiratorias, vómitos y menor ganancia de peso; estas afecciones pueden ser provocadas por la exposición al humo.

Los principales efectos de la exposición a nicotina en leche materna fueron alteraciones en los estándares de sueño y vigilia, reducción de la oferta de yodo, daños histopatológicos en hígado y pulmones, daños oxidativos intracelulares, reducción de células  $\beta$  del páncreas y reducción de la tolerancia a la glucosa (Primo y cols., 2013). Que la madre fume eleva el riesgo de muerte súbita del lactante: se explica mediante el descenso del contenido de dopamina en los cuerpos carotideos dificultando la habilidad del lactante de auto-resucitarse durante episodios de hipoxia (Alm, 2006).

#### 24.4.2. Terapia Sustitutiva con Nicotina

Los productos que contienen nicotina también provocan su paso a leche materna. Ofrecen la ventaja de disminuir otros tóxicos presentes en el tabaco y transmitidos bien a través de la leche materna, bien a través del humo. Las concentraciones alcanzadas en leche materna fueron significativamente menores en las mujeres que usaban los parches de 7 y 14 mg frente a las mujeres que usaban los de 21 mg o fumaban una media de 17 cigarrillos al día; entre estas últimas no había diferencias (Ilet y cols., 2003). Se recomiendan los parches de menor dosis y retirar durante la noche.

Los chicles provocan niveles variables en leche materna según el número. Se recomienda consumir el mínimo número que resulte eficaz para el control de la deshabitación y esperar entre 2 y 3 horas a volver a amamantar tras la toma de un chicle de nicotina.

#### 24.4.3. Bupropion

Las evidencias disponibles reflejan que bupropion y sus metabolitos pasan a leche materna en bajas cantidades. El cociente leche/plasma para bupropion, hydroxybupropion, erythrohydrobupropion, y threohydrobupropion fue 2.8, 0.1, 0.9, y 1.2, respectivamente. El lactante está expuesto a un 2% de la dosis materna, ajustada por peso de bupropion y sus metabolitos. Se considera una dosis de exposición muy baja. Aunque no hay estudios específicamente diseñados para la cesación tabáquica con

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

bupropion en mujeres que dan el pecho, su eficacia en población normal y el bajo riesgo esperado para los lactantes, aconseja realizarlos (Haas y cols., 2004).

Bupropion puede disminuir el umbral convulsivo. Se ha informado de algunos casos aislados de convulsiones en lactantes, que se han relacionado con bupropion, en uno de ellos sin confirmar niveles en suero del lactante (Chaudron y cols., 2004), en el otro en combinación con escitalopram (Neuman y cols., 2014).

### 24.4.4. Vareniclina

Un autor atribuye a Vareniclina, por su similitud en efectos y estructura con nicotina, la capacidad de interferir en el desarrollo normal del pulmón en el lactante (Maritz, 2009). Al carecer de suficiente información, se recomiendan otros abordajes para el tabaquismo durante la lactancia.

## 24.5. CAFEÍNA

Cafeína, teofilina y teobromina son componentes habituales de la leche materna, adquiridos a través de la dieta habitual y medicaciones. Los niveles son muy variables. Se metaboliza por el citocromo P450, limitado en el lactante cuanto más inmaduro, prolongando la vida media. Cantidades habituales (3 tazas de café, 300 mg de cafeína en 24 horas), con un cociente leche/plasma de 0,6 son bien tolerados (James y Lawrence, 2011). Cantidades más elevadas pueden provocar irritabilidad especialmente en los más inmaduros (Martin y cols., 2007).

## 24.6. CANNABIS

El paso de cannabis a leche materna no ha sido estudiado a fondo. Tras un solo porro, en una sola toma, el lactante ingiere cerca del 0,8% de la dosis de THC ajustada por peso de la madre. En fumadores diarios se informa un cociente leche/plasma mayor de 8. La alta solubilidad lipídica y el pKa alcalino hace que se transfiera y acumule en leche materna (Perez-Reyes y Wall, 1982). Durante los primeros días tras el nacimiento el paso es más fácil por la existencia de poros entre los lactocitos, a pesar de su alto peso molecular. Los lactantes expuestos excretan THC en orina durante 2 a 3 semanas y presentan sedación, peor crecimiento, tono muscular reducido y mala succión. Lactantes expuestos a cannabis durante el primer mes postparto mostraron un desarrollo motor enlentecido frente al grupo control (Astley y Little, 1990). Los estudios mencionados se han realizado hace unos años y debe tenerse en cuenta para su traslación a la población actual que la potencia de marihuana se ha incrementado de forma progresiva, desde cerca de un 3% en los años 80 hasta alrededor del 12% en 2012.

Con la información disponible, se desaconseja el uso de cannabis durante la lactancia. Se advierte también del riesgo de exposición ambiental. Para deliberar sobre interrumpir o no la lactancia materna debe diferenciarse el uso ocasional y el regular. Guías Pediátricas como las de las Asociaciones Americana y Española son asertivas recomendando su retirada en el consumo regular. Debe realizarse un balance entre los beneficios obtenidos por la lactancia natural y las evidencias disponibles. Además

del paso de cannabis a leche materna debe considerarse la afectación conductual para la madre y factores ambientales.

## 24.7. COCAÍNA

Cocaína es una sustancia con elevada solubilidad lipídica, pKa de 8,6 (base débil) y alta biodisponibilidad, características que predicen un fácil paso a leche materna y un alto cociente leche/plasma. El consumo suele realizarse vía nasal, fumada o endovenosa menos frecuentemente. Al ser una sustancia ilegal, a lo largo de su distribución es frecuentemente adulterada con otras sustancias que incluyen cafeína, anestésicos locales (lidocaína, procaína, benzocaína), analgésicos (paracetamol, fenacetina), y diluyentes (manitol, yeso...). La capacidad de metabolización está limitada en el lactante facilitando la absorción vía oral y la mayor vida media. Los niveles son variables en función de vía, cantidades y frecuencia de consumo. Estudios en mujeres que admiten tomar cocaína demuestran el paso de cocaína y sus metabolitos a leche materna. Winecker y cols., en 2001, concluyen que las madres que consumen cocaína pueden exponer a los lactantes a cantidades significativas y causar intoxicaciones, después de estudiar a 11 mujeres que admitían tomar cocaína y encontrar concentraciones en leche materna mayores a 12 mcg/mL. Un lactante fue atendido por clínica de taquicardia, taquipnea, temblor, hipertensión e irritabilidad; la toma se produjo 3 horas tras la ingesta vía nasal de 0,5 gramos de cocaína (Chasnoff, 1987). Se han descrito convulsiones tras un uso de cocaína tópica en pezón como anestésico (Chaney y cols., 1988).

Se aconseja interrumpir completamente el consumo de cocaína durante la lactancia. En caso de consumos ocasionales, esperar suficiente tiempo, al menos 24 horas. En consumos más habituales la consideración ha de ser caso a caso, considerando los beneficios y riesgos potenciales incluyendo estilos de vida y comorbilidades.

## 24.8. ANFETAMINAS Y METILFENIDATO

Las anfetaminas pasan a leche materna. Estudios con anfetamina racémica, 20 mg/día en cuatro tomas, muestran un cociente leche/plasma entre 2,8 y 7,5 (Steiner y cols., 1984). Se ha seguido recientemente a una mujer con narcolepsia que tomó 35 mg diarios de anfetamina racémica durante el embarazo y dio pecho hasta los 10 meses: los niveles en el lactante representan aproximadamente el 2% de dosis de la madre ajustada por peso: 12 mcg/Kg y día. No se observaron efectos adversos y el desarrollo somático y psicomotor fue normal hasta los 10 meses (Ohman y cols., 2015).

Aunque no existen muchas evidencias, la ingesta de anfetaminas o MDMA con fines recreativos alcanza mayores niveles y se desaconseja rotundamente. En caso de usarse, debería esperarse para dar el pecho al menos 24 horas.

En cuanto al Metilfenidato, el periodo postnatal supone un reto para las mujeres con TDAH por la organización y planificación que requiere. Una revisión reciente sugiere que el metilfenidato llega en muy bajas dosis al feto si se retoma el tratamiento tras el embarazo, considerando su uso potencialmente aceptable (Bolea y cols., 2014).

### 24.9. HEROÍNA Y OTROS OPIOIDES

#### 24.9.1. Heroína

A pesar de su alto peso molecular y escasa biodisponibilidad oral se conoce que heroína pasa a leche materna. Lo facilita la escasa unión a proteínas y la alta solubilidad en lípidos. Heroína pasa lentamente a morfina, que se ha reconocido como generalmente segura en mujeres que dan el pecho y es utilizada como analgésico. Sin embargo, quienes consumen heroína como droga de abuso habitualmente usan dosis mayores a las terapéuticas y la heroína frecuentemente está adulterada con otras sustancias. Se desaconseja el consumo de heroína durante la lactancia. Se recomienda interrumpirlo y realizar tratamientos sustitutivos con agonistas.

#### 24.9.2. Metadona

Entre 1983 y 2001, la AAP desaconsejaba dosis de metadona mayores de 20 mg/día para las mujeres que querían dar pecho. Contrastaba con las dosis habitualmente necesarias para el mantenimiento de las mujeres adictas a heroína, sobre todo con las que habían estado utilizando hasta el parto, al final del embarazo, cuando los cambios farmacocinéticos hacen preciso aumentar las dosis. A diferencia de otras sustancias se conoce bien la dosis de metadona que pasa a leche materna y los efectos que provoca en el lactante. La mayoría de los lactantes reciben de leche materna dosis menores a las precisas para tratar el Síndrome de Abstinencia si lo presentan: 1-3% de la dosis ajustada por peso de la madre, algunos hasta 6%. Los efectos son mayores si previamente durante el embarazo no han estado expuestos, pero la mayoría de los estudios están realizados en lactantes expuestos ya previamente porque las madres seguían tratamientos con metadona durante el embarazo. Las concentraciones halladas en leche humana son bajas, los efectos escasos y se concluye que mujeres que siguen tratamientos con metadona y están estables deben ser animadas a dar el pecho, independientemente de la dosis de metadona por el beneficio que supone (Reece-Stremtan y cols., 2015). Los motivos de desaconsejarlo serían comorbilidades como VIH o propias de estilos de vida.

Seguimientos recientes a una cohorte de 200 lactantes expuestos y no expuestos a metadona y emparejados demográficamente ha mostrado enlentecimiento en el desarrollo neurocognitivo a la edad de 1 mes, que desaparece a los 7 meses. A los 9 meses de edad, el 35% de los expuestos a metadona muestran un enlentecimiento significativo comparado con el desarrollo en niveles bajos pero dentro de rango del grupo de comparación. La comprensión actual es que los factores ambientales y la exposición prenatal promueve cambios epigenéticos con implicaciones inmediatas y a largo plazo en la programación del desarrollo (Logan y cols., 2013).

El 70% de los lactantes expuestos durante el embarazo desarrollan Síndrome de Abstinencia tras el parto. Hay evidencias de reducción en la severidad y duración del tratamiento que precisan estos lactantes si las madres en tratamiento con metadona dan el pecho. Y sin embargo la frecuencia de lactancia materna en esta población es mucho menor que en población general, por falta de apoyo de la comunidad sanitaria y por mala información sobre los riesgos (Demirci y cols., 2015).

### 24.9.3. Buprenorfina

El alto volumen de distribución y la unión a proteínas dificulta el paso a leche materna. Es una base débil y es liposoluble. La biodisponibilidad oral es muy baja. Múltiples estudios con series de casos pequeñas han analizado las concentraciones de buprenorfina en leche materna, concluyendo que las cantidades que pasan son escasas y no tienen consecuencias a corto plazo en el desarrollo de los lactantes (Illet y cols., 2012). Se considera un tratamiento de mantenimiento seguro en mujeres que presentan adicción a opioides.

En una serie de 85 mujeres en las que más del 75% eligieron lactancia natural, y en la que el 66% la continuaban 6-8 semanas postparto, los lactantes presentaron Síndromes de Abstinencia más leves y necesitaron menos tratamiento farmacológico que los controles alimentados con fórmula, de forma similar a la metadona, aunque no alcanzó significación en la muestra estudiada (O'Connor y cols., 2013).

La presentación de buprenorfina habitualmente utilizada en España, Suboxone<sup>®</sup>, incluye Naloxona. La finalidad es evitar el uso de Suboxone<sup>®</sup> por vía endovenosa en el mercado ilícito. Puede ejercer efectos a nivel intestinal como en combinaciones con otros opioides para evitar estreñimiento. Pero su biodisponibilidad es mínima. Por ello, aunque no existe mucha información acerca de su paso a leche materna, no se considera una razón para interrumpir la lactancia.

### 24.9.4. Naltrexona

Naltrexona se usa en los llamados “programas libres de drogas”. Debido a su acción antagonista, en su presencia los opioides no producen sus efectos reforzadores característicos. Los pacientes incluidos en estos programas están habitualmente muy motivados, han consumido durante poco tiempo no desarrollando una dependencia intensa o han permanecido durante tiempo prolongado en tratamiento con agonistas y desean retirarlos.

Datos en una mujer que usaba 50 mg diarios de Naltrexona, mes y medio tras el parto, muestran que Naltrexona se excreta en escasa cantidad a leche materna y que el lactante va a recibir 7 mcg/kg diariamente de Naltrexona y metabolitos, equivalente al 0,86% de la dosis de la madre ajustada por el peso. El lactante no mostró afectación (Chan y cols., 2004). Estos datos sugieren que no es una razón para interrumpir la lactancia.

## 24.10. CONCLUSIONES

El uso de sustancias influye en la decisión de la madre que acaba de dar a luz acerca de si utilizar lactancia natural o artificial. En muchos de los casos no hay motivos para desaconsejar la lactancia natural y poner en posición aún más desfavorable al recién nacido. Los casos en que la lactancia natural es desaconsejada dependen más de factores relacionados con el uso de drogas que de los efectos de las propias drogas. Las decisiones terapéuticas deben tenerlos en cuenta, elaborando apoyos que permitan aprovechar el momento para interrumpir el consumo de sustancias, cambiar el estilo y proyecto de vida y permitir un mejor desarrollo del recién nacido. En el extremo intensivo están modalidades terapéuticas residenciales como las Comunidades Terapéuticas, donde con frecuencia en nuestro medio han permanecido mujeres que lo han precisado acompañadas de los recién nacidos.

### 24.11. Bibliografía

- Alm B, Lagercrantz H, Wennergren G. Stop SIDS-sleeping solitary supine, sucking soother, stopping smoking substitutes. *Acta Paediatr.* 2006;95:260-2.
- Amir LH, Donath SM. Does maternal smoking have a negative physiological effect on breast-feeding? *The epidemiological evidence.* *Birth.* 2002 Jun;29(2):112-23.
- Astley SJ, Little RE. Maternal marijuana use during lactation and infant development at one year. *Neurotoxicol Teratol.* 1990 Mar-Apr;12(2):161-8.
- Batstra L, Neeleman J, Hadders-Algra M. Can breast feeding modify the adverse effects of smoking during pregnancy on the child's cognitive development? *J Epidemiol Community Health.* 2003;57:403-4.
- Bolea-Alamanac BM, Green A, Verma G y cols. Methylphenidate use in pregnancy and lactation: a systematic review of evidence. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;77:96-101.
- Chan CF, Page-Sharp M, Kristensen JH y cols. Transfer of naltrexone and its metabolite 6,beta-naltrexol into human milk. *J Hum Lact.* 2004;20:322-6.
- Chaney NE, Franke J, Wadlington WB. Cocaine convulsions in a breast-feeding baby. *J Pediatr.* 1988 Jan;112(1):134-5.
- Chasnoff IJ, Lewis DE, Squires L. Cocaine intoxication in a breast-fed infant. *Pediatrics.* 1987 Dec;80(6):836-8.
- Chaudron LH, Schoenecker CJ. Bupropion and breastfeeding: a case of a possible infant seizure. *J Clin Psychiatry.* 2004;65:881-2.
- D'Apolito K. Breastfeeding and substance abuse. *Clin Obstet Gynecol.* 2013 Mar;56(1):202-11.
- Demirci JR, Bogen DL, Klionsky Y. Breastfeeding and Methadone Therapy: The Maternal Experience. *Subst Abus.* 2015;36(2):203-8.
- Haas JS, Kaplan CP, Barenboim D y cols. Bupropion in breast milk: an exposure assessment for potential treatment to prevent post-partum tobacco use. *Tob Control.* 2004;13:52-56.
- Hale TW. Drug therapy and breastfeeding: pharmacokinetics, risk factors, and effects on milk production. *Neoreviews.* 2004;5:e164-e172.
- Ilett KF, Hackett LP, Gower S y cols. Estimated dose exposure of the neonate to buprenorphine and its metabolite norbuprenorphine via breastmilk during maternal buprenorphine substitution treatment. *Breastfeed Med.* 2012 Aug;7:269-74.
- Ilett KF, Hale TW, Page-Sharp M y cols. Use of nicotine patches in breast-feeding mothers: transfer of nicotine and cotinine into human milk. *Clin Pharmacol Ther.* 2003 Dec;74(6):516-24.
- James J, Lawrence R. Can consuming caffeine while breastfeeding harm your baby? An interview with Ruth Lawrence, PhD. *J Caffeine Res.* 2011;1:192-4.
- Laurberg P, Nøhr SB, Pedersen KM y cols. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:181-7.
- Little RE, Anderson KW, Ervin CH y cols. Maternal alcohol use during breast-feeding and infant mental and motor development at one year. *N Engl J Med.* 1989;321(7):425-430.
- Logan BA, Brown MS, Hayes MJ. Neonatal abstinence syndrome: treatment and pediatric outcomes. *Clin Obstet Gynecol.* 2013 Mar;56(1):186-92.
- Luck W, Nau H. Nicotine and cotinine concentrations in serum and milk of nursing smokers. *Br J Clin Pharmacol.* 1984 Jul;18(1):9-15.

- Maritz GS. Are nicotine replacement therapy, varenicline or bupropion options for pregnant mothers to quit smoking? Effects on the respiratory system of the offspring. *Ther Adv Respir Dis.* 2009.
- Martin I, Lopez-Vilchez MA, Mur A y cols. Neonatal withdrawal syndrome after chronic maternal drinking of mate. *Ther Drug Monit.* 2007;29:127-9.
- Menella JA, Beauchamp GK. The infant' s response to scented toys: Effects of expo-sure. *Chemical Senses.* 23: 11-17, 1998.
- Mennella JA, Pepino MY. Breastfeeding and prolactin levels in lactating women with a family history of alcoholism. *Pediatrics.* 2010 May;125(5):e1162-70.
- Neuman G, Colantonio D, Delaney S y cols. Bupropion and escitalopram during lactation. *Ann Pharmacother.* 2014;48:928-31.
- O'Connor AB, Collett A, Alto WA y cols. Breastfeeding rates and the relationship between breastfeeding and neonatal abstinence syndrome in women maintained on buprenorphine during pregnancy. *J Midwifery Womens Health.* 2013 Jul-Aug;58(4):383-8.
- Ohman I, Wikner BN, Beck O y cols. Narcolepsy treated with racemic amphetamine during pregnancy and breastfeeding. *J Hum Lact.* 2015.
- Perez-Reyes M, Wall ME. Presence of delta-9-tetrahydrocannabinol in human milk. *N Engl J Med* 1982;307:819-20.
- Primo CC, Ruela PB, Brotto LD y cols. Effects of maternal nicotine on breastfeeding infants. *Rev Paul Pediatr.* 2013 Sep;31(3):392-7.
- Reece-Stremtan S, Marinelli KA and The Academy of Breastfeeding Medicine. ABM Clinical Protocol #21: Guidelines for Breastfeeding and Substance Use or Substance Use Disorder, Revised 2015. *Breastfeeding Medicine.* 2015;10(3):135-141.
- Rockhill KM, Tong VT, Farr SL y cols. Postpartum Smoking Relapse After Quitting During Pregnancy: Pregnancy Risk Assessment Monitoring System, 2000-2011. *J Womens Health (Larchmt).* 2015 Dec 30. [Epub ahead of print].
- Steiner E, Villén T, Hallberg M y cols. Amphetamine secretion in breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1984;27(1):123-4.
- Winecker RE, Goldberger BA, Tebbett IR y cols. Detection of cocaine and its metabolites in breast milk. *J Forensic Sci.* 2001;46(5):1221-3.
- Woodward A, Douglas RM, Graham NM y cols. Acute respiratory illness in Adelaide children: breast feeding modifies the effect of passive smoking. *J Epidemiol Community Health.* 1990;

### CAPÍTULO 25

#### Lactancia y el resto de psicofármacos

##### 25.1. INTRODUCCIÓN

El periodo del postparto es un periodo de alto riesgo para el inicio o recaída de una enfermedad mental. La enfermedad mental en el puerperio afecta a la mujer durante el periodo de lactancia. El manejo de la enfermedad mental durante el periodo de lactancia supone un dilema y dificulta la toma de decisiones respecto al tratamiento. El estado mental materno ha de ser el factor determinante para recomendar el inicio de un tratamiento farmacológico aunque la mujer esté en el periodo de lactancia. La alternativa de posponer o no tratar con fármacos la enfermedad mental materna, cuando esté indicado, por evitar exponer al lactante no es una opción, ya que conlleva un riesgo para la enfermedad mental de la madre y para el adecuado desarrollo del lactante.

En relación a la patología psiquiátrica materna las circunstancias clínicas en ocasiones pueden resultar contrarias a la posibilidad de una lactancia materna (LM), incluso cuando el fármaco en cuestión se considere compatible. En una mujer severamente depresiva o psicótica la situación clínica puede resultar en la práctica incompatible con la LM. La interrupción del sueño puede aumentar el riesgo de recaída de determinada patología psiquiátrica que en este periodo tan vulnerable puede hablar también en contra de una LM exclusiva a demanda (Larsen y cols., 2015).

Todas las medicaciones psicotropas estudiadas hasta la fecha se excretan en la leche materna y por lo tanto el riesgo por exposición existe. No obstante algunos psicofármacos tienen un mejor perfil de seguridad para su uso durante la lactancia, mientras que otros tienen una mayor tasa de excreción o un mayor riesgo de efectos adversos. Esta información debería tenerse en cuenta a la hora de iniciar un nuevo tratamiento durante la LM. Es fundamental considerar que la exposición a fármacos a través de la leche materna se puede evitar no lactando.

Los beneficios de la LM están bien documentados y por eso las mujeres son alentadas para dar el pecho siempre que sea posible. El conflicto en estos casos está en valorar frente a los beneficios de la LM los riesgos asociados a la exposición del lactante al fármaco a través de la leche materna. Los riesgos se evalúan en base a los datos cuantitativos disponibles, es decir, la cantidad de fármaco que se transfiere al lactante a través de la leche materna y a los datos cualitativos disponibles, es decir, qué información se dispone sobre posibles efectos adversos sobre el lactante. En la toma de decisiones hay que basarse en una valoración individualizada del cociente riesgo/beneficio para cada caso. Es preciso transmitir la información científica completa disponible sobre los riesgos y beneficios de las diferentes opciones a los padres para facilitar la toma de una decisión informada. En este capítulo se tratará de revisar los datos disponibles sobre seguridad para el uso de los psicofármacos durante la LM y tratar de facilitar ciertas recomendaciones clínicas cuando sea posible.

## 25.2. ANTIDEPRESIVOS (ADs)

Los ADs son el tratamiento de elección en patologías frecuentes en el postparto como puedan ser la depresión, el trastorno de ansiedad generalizada o el TOC. La depresión es una patología común entre las mujeres en el periodo del postparto, con una prevalencia estimada de hasta un 10-15% (Gaynes y cols., 2005). La depresión en el postparto es una condición seria que hace necesario el inicio rápido de un tratamiento eficaz. Sin embargo, las mujeres con depresión postparto y LM reciben menos tratamientos farmacológicos que las mujeres que no amamantan (Pearlstein y cols., 2006). Y la depresión materna no tratada durante el primer año postparto conlleva riesgos documentados sobre la salud de la madre, sobre los cuidados y desarrollo del lactante y sobre la relación materno filial (Longsdon y cols., 2006).

Todos los ADs se excretan en la leche materna pero el tratamiento con AD durante la lactancia no está necesariamente contraindicado. No obstante, hay AD que tienen un perfil más favorable de uso durante la lactancia. La elección del fármaco AD ha de basarse principalmente en la historia de respuesta a tratamientos previos tanto en episodios anteriores como durante el embarazo. En el caso de iniciar un tratamiento de novo durante la lactancia conviene elegir de entre los que más datos se dispone y mejor perfil de seguridad haya demostrado. Si la mujer ha seguido un tratamiento AD durante el embarazo es preferible mantener el mismo tratamiento con el que la mujer está estable y al que el niño ya ha sido expuesto (siendo el paso transplacentario del fármaco mayor que a través de la LM). Si es preferible evitar su uso durante la LM plantearse una retirada de la LM. Retirar el tratamiento AD en el postparto debería de estar contraindicado y modificarlo a otro antidepresivo que sea compatible con la lactancia es conflictivo, en este periodo tan vulnerable para la recaída de una enfermedad mental. No solo hay que tener en cuenta el riesgo de exposición del lactante al fármaco, sino también el riesgo asociado al deterioro funcional que conlleva una enfermedad mental materna no tratada.

### 25.2.1. Antidepresivos Heterocíclicos (ADHC)

Se excretan en pequeña proporción en la leche materna y no se han descrito efectos adversos importantes asociados a su uso excepto en el caso de doxepina para el cual se han descrito efectos perjudiciales sobre el lactante. Hallazgo clínico compatible con los datos farmacocinéticos, ya que las concentraciones séricas de doxepina en el lactante fueron superiores a las de otros ADHC (Wisner y cols., 1996). Es el único ADHC al que se ha asociado una reacción adversa grave (sedación y depresión respiratoria en un caso), la cual remitió tras suspender la LM (Matheson y cols., 1985), y posiblemente estuviera relacionado con una tendencia a la acumulación del fármaco en el plasma del lactante, debido a la prolongada vida media de su metabolito activo. Por lo tanto los ADHC (con la excepción de la doxepina) se consideran relativamente seguros durante la lactancia (Menon, 2008).

### 25.2.2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS):

Todos los ISRS se excretan en la leche materna. La fluoxetina, sertralina y paroxetina son los ISRS sobre los que más datos se dispone sobre su uso durante la LM.

### 25.2.2.1. Fluoxetina

Se excreta en la leche materna quizás en mayor proporción que otros AD de su mismo grupo. Sus características farmacocinéticas con prolongada vida media tanto de la fluoxetina como de su metabolito activo, la norfluoxetina, aumentan el riesgo de acumulación de ambos en el plasma del lactante (Lester y cols., 1993). Es el ISRS que ha mostrado la mayor exposición para el lactante con dosis relativas en el lactante de hasta el 10%. Aunque la mayor parte de los datos publicados no han descrito efectos adversos sobre el lactante, se han descrito más casos de efectos adversos que para otros ISRS. En parte relacionado con que se trata del ISRS más antiguo y sobre el que mayor número de casos sobre su uso durante la lactancia hay publicados y en parte relacionado con que sus características farmacocinéticas aumentan el riesgo de acumulación del fármaco en el plasma del lactante lo que posiblemente contribuya a una peor tolerancia. Se han descrito casos de cólico, irritabilidad, llanto incontrolable, reducción de la ingesta, vómitos e insomnio (Hallberg y cols., 2005). No hay evidencia de que los lactantes cuyas madres siguieron tratamiento con fluoxetina presenten alteraciones en el desarrollo neuroconductual (Yoshida y cols., 1998). Durante la LM otros tratamientos mejor tolerados son preferibles.

### 25.2.2.2. Fluvoxamina

Se excreta en menor grado en la leche materna y prácticamente no se han detectado niveles plasmáticos en los lactantes cuyas madres seguían tratamiento con fluvoxamina (Piontek y cols., 2001). No se han descrito efectos adversos en lactantes cuyas madres seguían tratamiento con fluvoxamina. Se publicó un caso de ictericia en el lactante con dudosa relación con el tratamiento, que se resolvió espontáneamente sin la suspensión del fármaco (Hendrick y cols., 2001). Con las indicaciones apropiadas la fluvoxamina podría ser compatible con la LM. No obstante se dispone de menos datos publicados sobre su uso durante la LM que para otros fármacos de su grupo. Son preferibles otros ADs sobre los que se dispone de más datos.

### 25.2.2.3. Sertralina

Se excreta en bajo grado en la leche materna, con concentraciones prácticamente indetectables en plasma lactante (Burt y cols., 2001). Se ha estimado una correlación entre la dosis materna y los niveles plasmáticos en el lactante, de forma que dosis maternas superiores a los 100 mg/día parece que favorecen la presencia de niveles plasmáticos detectables en el lactante (Hendrick y cols., 2001). No se han descrito prácticamente efectos adversos en el lactante asociados a su uso durante la LM. Se ha descrito un caso de alteraciones del sueño como posible reacción adversa en un lactante cuya madre seguía tratamiento con sertralina (Mammen y cols., 1997). Los datos disponibles no han demostrado efectos sobre el crecimiento ni el desarrollo a los 24 meses (Llewellyn y cols., 1997). La sertralina se encuentra entre los ADs de elección durante la LM (Wisner y cols., 2002). Se ha recomendado este ISRS como de primera elección en madres lactantes en EEUU, considerándose como proba-

blemente el AD más seguro durante la LM (Menon, 2008).

#### **25.2.2.4. Paroxetina**

Parece que se excreta en menor grado en la leche materna con niveles séricos prácticamente no detectables en plasma del lactante. No se han descrito efectos adversos en lactantes asociados a su uso durante la LM (Hallberg y cols., 2005). Parece un AD apto para un tratamiento materno durante la LM, si bien no es el más apropiado cuando se necesita un tratamiento a largo plazo de cara a un posible nuevo embarazo.

#### **25.2.2.5. Citalopram**

Se ha descrito un mayor cociente leche/plasma que para otros AD de su mismo grupo aunque no se han demostrado elevadas concentraciones en el plasma del lactante (Spigset y cols., 1997). Se han descrito efectos adversos en lactantes expuestos como alteraciones del sueño, menor alimentación, cólico o irritabilidad. Aunque parece un fármaco seguro durante la LM por este mayor cociente leche/plasma serían preferibles alternativas con menor paso a la leche.

#### **25.2.2.6. Escitalopram**

Se excreta en leche materna en cantidad clínicamente no significativa y los niveles plasmáticos en lactantes fueron muy bajos o indetectables. Ha sido el último ISRS en comercializarse y por lo tanto se dispone de menos datos. En general no se han descrito efectos adversos a corto o más largo plazo. Se ha comunicado un caso de un lactante de 3 semanas con escasa ganancia ponderal, discreta elevación de transaminasas, hipertensión y llanto frecuente con irritabilidad. Los síntomas mejoraron tras la suplementación (Merlob y cols., 2005). Se ha descrito un caso de enterocolitis necrotizante al quinto día postparto en un lactante expuesto intraútero y a través de la leche materna a 20 mg/día de escitalopram (Potts y cols., 2007). Aunque no se puede deducir causalidad de un único caso. Son preferibles otros ADs sobre los que se disponga de más datos.

### **25.2.3. Otros ADs de uso habitual**

Constituido por un conjunto heterogéneo de fármacos ADs que actúan a través de diferentes mecanismos de acción. Los datos disponibles son muy limitados y restringidos a valoraciones a corto plazo. Por ello, estos fármacos no deberían constituir la primera elección en mujeres que deseen continuar con la LM, excepto que hayan sido el tratamiento eficaz en episodios pasados o en el actual y que ya se haya mantenido durante el embarazo. En ese caso es importante reunir la información más actualizada posible sobre los riesgos asociados a su uso durante la lactancia y valorar el cociente riesgo/beneficio.

#### **5.2.3.1. Bupropion**

Los datos disponibles son limitados. Niveles prácticamente indetectables en plasma del lactante. No obstante, se ha descrito un caso aislado de crisis en un lactante expuesto a bupropion, tras 4 días de tratamiento materno con

dosis inicial de 150 y posterior de 300 mg al día (Chaudron y cols., 2004). Son preferibles otros ADs más estudiados.

### **25.2.3.2. Venlafaxina**

Se han descrito niveles detectables del fármaco y su metabolito (O- desmetil-venlafaxina) en plasma del lactante. Parece que la exposición del lactante a través de la LM a este fármaco es ligeramente mayor que para otros ADs. Se han descrito dosis relativas del lactante en torno al 7-8%, no obstante, no se han descrito efectos adversos (Hendrik y cols., 2001). Son preferibles otros ADs sobre los que se dispongan más datos sobre su seguridad.

### **25.2.3.3. Duloxetina**

Se excreta en LM en cantidades no significativas y presenta niveles plasmáticos en el lactante bajos o prácticamente indetectables. Se han descrito dosis relativas en el lactante en torno al 1% (Boyce y cols., 2011). No se han descrito efectos adversos en lactantes asociados a su uso durante la LM. Datos de los que se dispone son limitados. Son preferibles otras opciones mejor estudiadas durante la LM.

### **25.2.3.4. Trazodona**

Se excreta en la LM en cantidades no significativas. Se desconocen datos sobre su seguridad. Son preferibles otros AD sobre los que se dispone de más datos sobre su seguridad durante la LM.

### **25.2.3.5. Mirtazapina**

Bajos niveles del fármaco en la LM y niveles prácticamente indetectables en plasma del lactante. No se han detectado efectos adversos pero se necesitan más datos (Klier y cols., 2007). En caso de compatibilizar el tratamiento materno con mirtazapina con la LM se aconseja monitorizar el peso y la somnolencia en el lactante.

### **25.2.3.6. Agomelatina**

No hay datos disponibles sobre su uso durante la LM. Su perfil farmacocinético (alta unión a proteínas y baja biodisponibilidad) sugiere que sea improbable un paso a leche en cantidades significativas. No hay descritos efectos adversos pero el riesgo teórico de hepatotoxicidad en el lactante requeriría un control sobre la función hepática del lactante. Por su acción sobre la dopamina podría causar disminución de la prolactina y de la producción de leche. Ante la falta de datos disponibles sobre su uso y los riesgos teóricos asociados es preferible el uso de otros AD.

### **25.2.3.7. Desvenlafaxina**

Es el metabolito activo de la venlafaxina. Se excreta en LM en cantidades discretas. Los niveles plasmáticos descritos en lactantes son inferiores a los descritos para venlafaxina. No se han descrito efectos adversos asociados a su uso. Los datos disponibles son escasos y se recomiendan otros AD sobre

los que se dispone de más datos sobre su seguridad durante la LM (Rampono y cols., 2011).

#### **25.2.3.8. Vortioxetina**

No se recomienda durante la LM por la falta de datos disponibles.

#### **25.2.4. Antidepresivos tipo IMAO**

A pesar de que fueron comercializados hace más de 40 años los datos disponibles en relación a su seguridad reproductora son muy limitados. Su utilidad durante el embarazo y la lactancia está limitada por la posibilidad de inducir crisis hipertensivas, la obligatoriedad de restricciones alimentarias y la necesidad de evitar numerosos fármacos por el riesgo de interacciones (Newport y cols., 2006). No se recomiendan durante la lactancia materna.

#### **25.2.5. Recomendaciones generales sobre el uso de ADs durante la lactancia**

Los datos disponibles en la actualidad apoyan continuar con la lactancia materna si se emplean tratamientos con ADHC o ISRS a dosis habituales y en monoterapia (INFAC, 2000). Los datos publicados sugieren que la mayoría de los ADs pueden ser utilizados durante la LM. La LM y el tratamiento con ADs por lo tanto no son mutuamente excluyentes. En la actualidad, los ISRS han sustituido a los ADHC como primera línea en el tratamiento de la depresión durante el embarazo y la lactancia (Newport y cols., 2006). Entre los ISRS la sertralina y la paroxetina se presentan como los ADs de elección en el caso de iniciar un tratamiento de novo durante el periodo de lactancia, ya que son los ISRS para los que menos efectos adversos se han descrito sobre el lactante y los que menor transferencia presentan a través de la leche materna (Hallberg y cols., 2005). La exposición parece mayor para el citalopram y la fluoxetina por el mayor cociente leche/plasma y por la prolongada vida media y riesgo de acumulación respectivamente (Hallberg y cols., 2005). Por este motivo algunos autores han recomendado que la fluoxetina y el citalopram sean utilizados con precaución durante la lactancia materna, y solo en pacientes con antecedentes de buena respuesta a estos ADs durante el embarazo o en episodios anteriores (Eberhard-Gran y cols., 2006). Los datos farmacocinéticos indican que la exposición a través de la leche materna a un fármaco es inferior a la exposición transplacentaria (Newport y cols. 2006). Por lo tanto si una mujer ha seguido un tratamiento AD durante el embarazo, en lugar de tratar de realizar un cambio a una opción más segura durante la LM, lo más adecuado sería continuar con el mismo AD (para minimizar el número de fármacos a los que el lactante queda expuesto y no exponer a la mujer a una descompensación) (Payne y cols., 2007). Si una mujer ha estado ya tomando fluoxetina o citalopram durante el embarazo y está estabilizada, en el caso de deseo de LM, se aconseja continuar con el mismo AD informando a la mujer de los riesgos y asegurando una adecuada monitorización de los posibles efectos adversos sobre el lactante. No existen razones de peso para modificar un tratamiento favorable con un ISRS a otro durante el periodo de lactancia.

La mayor parte de los estudios publicados hasta la fecha no han comunicado reac-

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

ciones adversas graves en relación al uso de ISRS durante la lactancia (Burt y cols., 2001). No está indicado medir de rutina los niveles del fármaco en leche materna o en el plasma del lactante. Se recomienda monitorizar a nivel clínico a los lactantes de posibles efectos adversos. Los efectos neurocomportamentales en lactantes expuestos a ISRS a través de la leche materna con seguimiento a largo plazo no han sido suficientemente estudiados (Payne, 2007). Los datos actuales no han demostrado retraso en el neurodesarrollo en niños expuestos a ISRS durante el embarazo y la lactancia (Gentile y cols., 2011). Pero los efectos a largo plazo de los ADs se limitan a estudios a 1 año y no hay control sobre la exposición intraútero, ni sobre el efecto de la depresión materna.

Aunque se han sugerido estrategias para diseñar regímenes terapéuticos a medida según las características farmacocinéticas del fármaco (como programar o desechar tomas según los picos plasmáticos del fármaco) para reducir la exposición del lactante a diversos ADs, no se ha establecido que estas estrategias produzcan una reducción clínicamente significativa de la exposición del lactante, que a priori es mínima. Estas recomendaciones son difíciles de plantear en un recién nacido con LM exclusiva, tienden a generar mayor estrés y confusión en la madre e interfieren con el éxito de la LM cuya clave es que sea a demanda.

A día de hoy, además de múltiples revisiones que recogen los datos publicados sobre el uso de los diferentes ADs durante la LM, 3 comisiones científicas: “The Academy of Breastfeeding Medicine” (ABM), “The American Congress of obstetricians and gynecologists” (ACOG) y “National Institute for clinical excellence” (NICE), han desarrollado guías de práctica clínica sobre el uso de ADs durante el embarazo y la LM (NICE guideline, ABM clinical protocol and ACOG guideline), donde se incluyen pautas que ayudan a guiar las decisiones clínicas en el manejo de los ADs durante la LM.

En la Tabla 25.1 se resumen las recomendaciones sobre uso de ADs durante la LM según las guías de práctica clínica:

**TABLA 25.1: PRINCIPALES RECOMENDACIONES PRACTICAS SOBRE EL USO DE ANTIDEPRESIVOS DURANTE LA LACTANCIA**

- La indicación de un tratamiento psicofarmacológico durante la lactancia ha de basarse en una valoración individualizada del cociente riesgo beneficio en cada caso. Se deben considerar además de los beneficios documentados de la LM también el riesgo de exposición del lactante al fármaco o el riesgo de una enfermedad mental materna no tratada por el rechazo al tratamiento ante el temor de exponer al lactante.
- Transmitir a los padres la información completa disponible sobre las diferentes opciones terapéuticas para facilitar la toma de una decisión informada.
- Las intervenciones no farmacológicas, como la psicoterapia, son de elección en la depresión leve-moderada, siempre y cuando esté disponible.

- 
- Los ADs serán de elección en la depresión moderada-grave, cuando se requiera un inicio rápido de respuesta o si la psicoterapia no está disponible.
  - La elección del AD debe de estar basada en los antecedentes de respuesta favorable al fármaco.
  - Si es el primer episodio, la sertralina o la paroxetina deberían ser los fármacos de elección durante la LM.
  - Los ADs durante la LM deberían iniciarse a dosis bajas y ajustar de forma progresiva hasta la dosis mínima eficaz.
  - Preferible usar monoterapia
  - Monitorizar el estado clínico del lactante expuesto fundamentalmente los efectos adversos y la evolución del peso. No se recomienda medir de rutina los niveles plasmáticos en el lactante excepto en caso de efectos secundarios que se sospeche sean atribuibles al fármaco.
- 

### 25.3. ANTIPSICÓTICOS (APs)

Todos los fármacos APs se excretan en la leche materna. Los datos sobre la seguridad de su uso durante la lactancia son limitados y prácticamente no hay estudios de seguimiento a largo plazo. En general se han descrito concentraciones bajas de APs en el plasma del lactante y no se han confirmado efectos adversos relevantes en lactantes expuestos a través de la leche materna. No obstante, por sus características farmacocinéticas con vida media prolongada y en recién nacidos que tienen menor capacidad de metabolización existe un riesgo de acumulación con mayor riesgo de efectos adversos, sobretodo sedación.

#### 25.3.1. APs típicos:

En general se describe un bajo cociente leche/plasma y prácticamente no se han descrito efectos adversos asociados a su uso excepto sedación. Estudios farmacocinéticos con APs típicos administrados durante la lactancia incluyendo haloperidol, trifluoperazina, perfenazina, tioxantenos y clorpromazina han descrito de forma uniforme cocientes leche-plasma inferiores a 1 (Newport y cols., 2006). La clorpromacina es el AP del que más datos se dispone. Se han descrito niveles plasmáticos variables en el lactante. Se ha constatado aletargamiento en un bebé expuesto (Wiles y cols., 1978). En un estudio de 3 lactantes cuyas madres seguían tratamiento con clorpromacina y haloperidol se describen signos de retraso en el desarrollo psicomotor en las evaluaciones a los 12-18 meses (Yoshida y cols., 1998). En el caso del haloperidol en monoterapia, no se han descrito efectos adversos a corto plazo ni en el desarrollo psicomotor a largo plazo. El haloperidol se encuentra entre los APs clásicos de elección para su uso durante la LM (Merlob y cols., 2015).

### 25.3.2. APs atípicos

A pesar de su uso cada vez más extendido por su mejor perfil de tolerancia, la base de datos sobre su seguridad reproductora es limitada.

#### 25.3.2.1. Amisulprida

Parece que presenta una mayor excreción del fármaco en la leche materna. Los datos asociados a su uso durante la LM son muy limitados. Se recomiendan psicofármacos más estudiados y con menor excreción en la leche materna (Merlob y cols., 2015).

#### 25.3.2.2. Aripiprazol

Los datos asociados a su uso durante la LM están limitados a publicaciones de casos que arrojan resultados variables que no permiten extraer conclusiones sobre el uso del fármaco durante la LM. Son preferibles otros tratamientos sobre los que se disponga de más información.

#### 25.3.2.3. Asenapina

No hay experiencia suficiente sobre el uso de la asenapina durante la LM.

#### 25.3.2.4. Clozapina

A pesar del tiempo transcurrido desde su comercialización, son escasos los datos disponibles sobre su uso durante la lactancia. Se han descrito efectos adversos en 3 lactantes expuestos que van desde complicaciones hematológicas hasta retraso en el desarrollo psicomotor en el caso de un lactante cuya madre había seguido tratamiento con clozapina también durante la gestación (Dev y cols., 1995) (Mendhekar, 2007). En cuanto a la farmacocinética, un estudio publicado en el que se observaron concentraciones mayores en leche materna y plasma del lactante sugiere un riesgo de acumulación (Barnas y cols., 1994). Aunque no se han observado casos de agranulocitosis, el riesgo teórico obliga al control leucocitario en el lactante, lo que limita aún más su uso (Newport y cols., 2006). Se considera contraindicado para su uso durante la LM.

#### 25.3.2.5. Olanzapina

Parece que la transferencia a través de la leche materna es baja con bajo cociente leche/plasma y niveles plasmáticos prácticamente indetectables en el lactante (Gilad y cols., 2011). La mayor parte de los datos publicados no señalan efectos adversos asociados a su uso durante la LM. No obstante debido a su prolongada vida media y a la menor capacidad de metabolización del recién nacido no queda exento de posibles efectos adversos, sobretodo sedación y succión débil fundamentalmente en los lactantes menores. Cuando estos síntomas se presentan durante los primeros días postparto podrían estar asociados a la adaptación al fármaco transferido vía transplacentaria. Se han comunicado casos de somnolencia, irritabilidad, succión débil y temblor relacionados con el uso de olanzapina durante la LM (Merlob y cols., 2015). Olanzapina se encuentra entre los APs atípicos de elección durante la LM (Merlob y cols., 2015).

#### 25.3.2.6. Quetiapina

Se han descrito bajas concentraciones del fármaco en el plasma del lactante y los escasos datos disponibles sugieren un perfil favorable de relación riesgo-beneficio (Gentile, 2008). Se han descrito 2 casos de retraso en el desarrollo psicomotor en lactantes cuyas madres seguían tratamiento con quetiapina, pero que también estaban expuestos a otros psicotropos y que los autores describen como improbable relación con el tratamiento psicofarmacológico (Misri y cols., 2006). Quetiapina se encuentra entre los APs atípicos de elección durante la LM (Merlob y cols., 2015).

#### 25.3.2.7. Risperidona

Niveles de fármaco prácticamente indetectable en plasma del lactante. No se han descrito reacciones adversas en el lactante asociadas al tratamiento con risperidona (Gentile, 2008). Los datos disponibles sobre su uso durante la LM son limitados. Otros APs sobre los que se disponga de más datos son preferibles.

#### 25.3.2.8. Paliperidona

Es el metabolito activo de la risperidona. No hay datos disponibles sobre el uso de paliperidona durante la LM. Otros APs sobre los que se disponga de más datos son preferibles.

#### 25.3.2.9. Ziprasidona

No hay experiencia suficiente sobre el uso de ziprasidona durante la LM.

### 25.3.3. Recomendaciones generales sobre el uso de APS durante la LM

Las circunstancias clínicas de la patología psiquiátrica materna pueden resultar contrarias a la posibilidad de una LM, incluso cuando el fármaco en cuestión se considere compatible con la LM.

La limitación de datos disponibles no permite extraer conclusiones definitivas, sobre la asociación del riesgo-beneficio, en madres con trastornos psiquiátricos que precisan tratamiento AP y que desean mantener la lactancia natural. Según los datos publicados, parece que el riesgo asociado al uso de APs durante la lactancia materna podría ser mínimo y que ambos grupos (clásicos y atípicos) podrían llegar a ser compatibles con la LM en determinados casos y con las indicaciones adecuadas. Se han descrito dosis relativas en el lactante típicamente bajas y se han descrito efectos adversos en el lactante solo de forma excepcional.

Un tratamiento AP podría ser compatible con la LM en el caso de una patología psiquiátrica clínicamente estabilizada con un tratamiento ya mantenido durante el embarazo en monoterapia y a dosis bajas. No se recomienda en ningún caso modificar un AP con el que la madre se ha mantenido estable durante el embarazo para buscar un mejor perfil de compatibilidad con la LM. La recomendación es en monoterapia y a dosis bajas. En el caso de tratamiento con dos o más APs o con APs altas dosis se recomienda suspender la LM (Merlob y cols., 2015). La exposición a fármacos a

través de la leche materna se puede evitar no lactando.

En el caso de estar indicado el inicio de un tratamiento AP de novo, la elección ha de estar basada en los antecedentes de respuesta a fármacos y las características clínicas del cuadro. En los casos en los que pueda plantearse una compatibilidad con la LM (monoterapia y bajas dosis) se recomienda la opción con mayor perfil de seguridad sobre el lactante. Los APS de elección durante la LM se han sugerido de entre los típicos el haloperidol, el flupentixol y la flufenazina y de entre los atípicos la olanzapina y la quetiapina (Merlob y cols., 2015). Se recomienda evitar la clozapina. Siempre que se prescriba un AP en una madre lactante se debe vigilar en el lactante posibles signos de sedación, ganancia de peso y el desarrollo psicomotor. Ante la presencia de posibles síntomas en el lactante se recomienda suspender la LM y comunicar con el pediatra. Durante los primeros días es posible que estos síntomas estén asociados a la adaptación neonatal a la exposición transplacentaria al fármaco. Como en otros grupos de psicofármacos los estudios sobre el desarrollo psicomotor a largo plazo son insuficientes.

### 25.4. ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS

Las BDZs son las medicaciones psicótropas más prescritas. Se excretan en la leche materna. Parece que tienen un menor cociente leche/plasma que otras clases de psicótropos. Su administración en dosis relativamente bajas no parece suponer una contraindicación para la lactancia materna. No obstante los lactantes menores de 2 meses, con menor capacidad de metabolización, pueden padecer sedación y dificultades para la alimentación aunque las dosis recibidas por la madre sean bajas.

Con lorazepam no se han comunicado reacciones adversas. Tanto oxacepam como loracepam evitan el metabolismo hepático del lactante y es posible que por ello tengan menor potencial de acumulación en el recién nacido. Lorazepam se encuentra entre las BZDs de elección para su uso durante la LM (Merlob y cols., 2015). Algunos autores admiten el uso de loracepam y oxacepam observando la evolución clínica del lactante por el posible riesgo de sedación. Las BDZs de vida media larga como diazepam o clonacepam no son aconsejables para su uso durante la LM ya que existe mayor riesgo de acumulación en el lactante y hay casos publicados en los que se observó sedación, letargia y pérdida de peso en bebés expuestos (Patrick y cols., 1972) (Soderman y cols., 1988). Se recomienda evitar el uso de alprazolam por el riesgo de síndrome de abstinencia en el lactante (Anderson y cols., 1989). Escasos datos publicados sobre el uso del lormetazepam sugieren niveles plasmáticos mínimos sin presencia de efectos adversos (Humpel y cols., 1982). El zolpidem está aceptado por la AAP en el grupo de fármacos que se consideran habitualmente compatibles con la lactancia materna (AAP, 2001) y se han descrito niveles plasmáticos prácticamente indetectables en el caso de zaleplon (Darwish y cols., 1999).

El tratamiento con BZDs durante la LM debería ser en monoterapia, con dosis bajas y durante el menor tiempo posible (Merlob y cols., 2015). No obstante es necesario interrumpir la lactancia si el recién nacido presenta sedación u otro signo de toxicidad independientemente de la dosis materna (Newport y cols., 2006). Una dosis única

de forma puntual no supone un riesgo y no requiere precauciones especiales en la LM. No hay datos suficientes sobre el desarrollo psicomotor a largo plazo en lactantes expuestos a BZDs.

## 25.5. ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO

Los fármacos estabilizadores del ánimo están presentes en la leche materna.

### 25.5.1. Litio

El uso del litio durante la LM ha sido tradicionalmente desaconsejado y considerado contraindicado. La AAP no recomienda el uso del litio durante la lactancia y lo se clasifica en la tabla 5 (fármacos que han sido asociados con efectos sobre el lactante y que deberían ser administrados con causa significativa) (AAP, 2001). En estudios clásicos se han descrito concentraciones elevadas de litio en la leche materna y plasma del lactante y se han descrito efectos adversos como letargo, hipotonía, hipotermia, cianosis y alteraciones ECG (Newport y cols., 2006). No obstante trabajos más recientes han publicado niveles de litio en leche y plasma del lactante bajos y bien tolerados. Describen la “regla de los medios: la concentración en leche materna es la mitad de la plasmática y los niveles en plasma del lactante la mitad de los de la leche materna”. Contemplan la posibilidad de compatibilizar el tratamiento con litio con la LM no de forma generalizada si no en determinada población seleccionada: mujeres con Trastorno bipolar clínicamente estabilizadas, con conciencia de enfermedad, buen apoyo familiar y que deseen amamantar encontrándose en tratamiento con litio en monoterapia, con dosis estables, que sigan las indicaciones de monitorización del lactante y en un lactante sano y a término, con un pediatra que colabore en el seguimiento (Viguera y cols., 2007). Se recomiendan controles en el lactante coherentes con la monitorización materna. Especial precaución en casos de riesgo de deshidratación en el lactante (fiebre, diarreas) que aumenta el riesgo de intoxicación por litio. En caso de tratamiento con litio, se recomienda realizar controles periódicos del recuento sanguíneo, litemia, función renal y función tiroidea en el lactante. El riesgo de que se produzca esa toxicidad justifica una detallada y estrecha monitorización clínica del lactante (tono muscular, temblor, movimientos involuntarios, cianosis, deshidratación). Ante signos de sospecha de intoxicación por litio determinar la litemia en el lactante, suspender la LM y comunicarse con el pediatra. No se han publicado casos de secuelas neurocomportamentales por la exposición durante la lactancia materna aunque se dispone de pocos datos (Newport y cols., 2006).

### 25.5.2. Fármacos antiepilépticos (FAE)

Todos los FAE se excretan en la LM pero en diferentes proporciones según el fármaco específico.

#### 25.5.2.1. Carbamazepina (CBZ)

Se ha descrito baja excreción de CBZ en leche materna. Dispone de la base de datos más amplia de entre los estabilizadores por su uso en mujeres con epilepsia. La mayor parte de las publicaciones no recogen efectos adversos

no obstante se han comunicado 2 casos de disfunción hepática transitoria en lactantes expuestos intraútero y a través de la LM (Merlob y cols., 1992) (Frey y cols., 1995). Se ha descrito un caso de crisis y cianosis en un lactante expuesto además a fluoxetina y buspirona (Brent y cols., 1998) y un caso de sedación también en exposición a terapia combinada (Hagg y cols., 2000). Se ha recomendado la determinación periódica en el lactante de los recuentos hemáticos y de los enzimas hepáticos debido al riesgo de displasia sanguínea y hepatotoxicidad asociados a su uso (Newport y cols., 2006). La AAP la incluye en el grupo de fármacos compatibles con la lactancia (AAP, 2001). En monoterapia y con la adecuada observación del lactante la CBZ se considera en general compatible con la LM.

### **25.5.2.2. Ácido valproico (VPA)**

La excreción de VPA a través de la leche materna es limitada. No obstante, debido a su prolongada vida media es posible que llegue a acumularse en el plasma del lactante. No se han descrito prácticamente efectos adversos sobre el lactante. Se ha comunicado un caso de trombocitopenia y anemia, que cesó al suspender la lactancia materna (Stahl y cols., 1997). Se recomienda realizar determinaciones periódicas en el lactante del recuento plaquetario y de los enzimas hepáticos, por el riesgo de trombocitopenia y de hepatotoxicidad asociados al tratamiento con VPA (Newport y cols., 2006). La AAP lo incluye en el grupo de fármacos compatibles con la lactancia (AAP, 2001). En monoterapia y con una estrecha observación del lactante de los posibles efectos adversos se podría compatibilizar con la LM. Si bien su uso a día de hoy está limitado, ya que la AEMPS en 2014 recomendó no administrar VPA en mujeres en edad fértil porque, además del ya conocido aumento del riesgo de malformaciones congénitas en niños expuestos intraútero, se asocia con alteraciones en el neurodesarrollo.

### **25.5.2.3. Lamotrigina (LTG)**

Se han descrito cocientes leche/plasma muy variables y concentraciones plasmáticas elevadas en lactantes expuestos al fármaco a través de la leche materna. Dosis relativas del lactante significativamente elevadas, en torno al 9-18%. Se ha descrito un caso de apnea y cianosis en un lactante expuesto de 16 días, que precisó ser reanimado y que la madre se encontraba en tratamiento con LTG 850 mg/día (Nordmo y cols., 2009). Ocasionalmente produce elevación de las transaminasas en lactantes expuestos y se han descrito casos de rash cutáneo intermitente. Aunque la mayor parte de estudios no describen efectos adversos la elevada exposición del lactante al fármaco condiciona la LM. En el caso de lactantes sanos a término y con dosis maternas de hasta 200 mg/día podría plantearse compatibilizar la LM, pero a dosis mayores sería necesario controlar los niveles plasmáticos en el lactante y monitorizar de forma estrecha los efectos secundarios (Merlob y cols., 2015), lo cual supone un elevado riesgo frente a los beneficios de la LM. El riesgo teórico de Síndrome de Stevens- Johnson en el lactante también complica su uso.

#### 25.5.2.4. Otros antiepilépticos de uso menos común

Además de no tener indicación aprobada en el tratamiento de la manía aguda ni en el tratamiento de mantenimiento del TAB, los datos disponibles sobre la seguridad reproductora son limitados. En este momento por lo tanto, no se puede recomendar el uso de estos nuevos antiepilépticos en el tratamiento del TAB durante el embarazo y la lactancia. Los datos disponibles se obtienen fundamentalmente de casos de mujeres en tratamiento por epilepsia durante el periodo de lactancia (Meador y cols., 2015).

- **Gabapentina:** niveles elevados en leche materna pero prácticamente indetectables en el lactante probablemente por una eficiente eliminación (Sabers y cols., 2009). Los datos disponibles son limitados.
- **Oxcarbazepina:** menor capacidad de metabolización en el recién nacido y una transferencia moderada a través de la LM pueden dar lugar a cantidades significativas en el plasma del lactante. (Sabers y cols., 2009). Los datos disponibles son limitados.
- **Pregabalina:** debido a su baja unión a proteínas plasmáticas es posible que presente un mayor paso a la leche pero prácticamente no hay datos disponibles sobre su uso durante la LM (Sabers y cols., 2009).
- **Topiramato:** se han descrito dosis mínimas en el plasma del lactante. Se ha comunicado algún caso de diarrea en el lactante expuesto (Westergren y cols., 2014). Los datos disponibles son limitados.
- **Zonisamida:** información limitada sobre el fármaco describe niveles elevados en leche materna y plasma del lactante. No se han descrito efectos adversos (Ando y cols., 2014). Son preferibles otros fármacos sobre los que se disponga de más datos sobre su seguridad reproductora.

#### 25.5.3. Recomendaciones prácticas sobre el uso de estabilizadores durante la LM

Un tratamiento ya establecido durante el embarazo en una paciente estabilizada no debería necesariamente contraindicar la LM ya que la exposición al fármaco a través de la leche materna es menor a la exposición transplacentaria. Ahora bien, a diferencia de la exposición transplacentaria, la exposición durante la LM es siempre opcional. Según publicaciones recientes en mujeres con epilepsia en tratamiento con FAE, con un seguimiento estrecho del lactante, en monoterapia, no hay contraindicación para la LM con la mayor parte de los FAE (excepción de LMT). No obstante, es posible que haya problemas de intolerancia al tratamiento por parte del lactante. En el caso de una terapia combinada con más de un FAE hace necesario la valoración de la retirada de la LM (Meador y cols., 2015). Se recomienda evitar los tratamientos combinados y además extremar la precaución con estos psicofármacos con los que son más frecuentes las interacciones medicamentosas (Burt y cols., 2001). Tratar de evitar en los lactantes otros fármacos que aumenten el riesgo de toxicidad hepática. Se recomienda la monitorización del lactante en función del perfil específico de efectos secundarios del fármaco por lo menos con la misma frecuencia con la que se indica en el adulto.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Existe evidencia reciente y creciente que asocia la exposición intraútero a los FAE además de con malformaciones congénitas, con déficits neurocognitivos. No obstante, no hay a día de hoy datos que indiquen que la exposición a FAE durante la lactancia origine trastornos en el neurodesarrollo. Los resultados de estudios recientes no encuentran esta asociación en mujeres en tratamiento con FAE durante la lactancia (previamente expuestos durante el embarazo). Entre las hipótesis planteadas por los autores es que la exposición a través de la leche materna no es suficiente a diferencia de la exposición transplacentaria o que los beneficios sobre el desarrollo cognitivo de la LM superan a los riesgos de la exposición al fármaco (Meador y cols., 2014).

### 25.6. RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO DURANTE LA LACTANCIA

#### 25.6.1. Consentimiento informado

Se deberá informar a los padres sobre los riesgos tanto asociados a la falta de tratamiento como al uso de psicofármacos durante la lactancia y dejar constancia de ello en la historia clínica. Se debe facilitar a los padres la información más amplia posible sobre los riesgos y beneficios de las diferentes opciones, para procurar la toma de una decisión informada.

#### 25.6.2. Selección de la medicación

La elección del fármaco dependerá del diagnóstico y de los antecedentes maternos, del perfil de efectos secundarios, el margen de flexibilidad de dosis y las características farmacocinéticas que minimicen el riesgo de acumulación en el lactante (Burt y cols., 2001). Los antecedentes de respuesta favorable a un psicofármaco se considera el factor más importante a la hora de elegir el tratamiento. El uso de un fármaco de novo aumenta el riesgo de exposición y de que continúe la enfermedad. En ausencia de antecedentes de tratamientos previos y de necesidad de iniciar un nuevo tratamiento conviene priorizar las siguientes características:

- Mayor documentación posible sobre su seguridad reproductora. Es preferible usar fármacos que hayan demostrado ser seguros durante la lactancia o para su uso pediátrico (INFAC, 2000).
- Fármacos de acción corta con pocos o ningún metabolito activo que pueda presentar semivida de eliminación más prolongada. Se recomienda evitar el empleo de formulaciones de acción retardada.
- Evitar las asociaciones de fármacos y priorizar los fármacos con menos efectos secundarios y menos interacciones medicamentosas.

#### 25.6.3. Dosificación

Mantener la mínima dosis eficaz que garantice la remisión de los síntomas. El tratamiento parcial con dosis insuficiente de medicación solo aumenta el riesgo ya que expone a la madre y al lactante tanto a la enfermedad como a los psicofármacos.

#### 25.6.4. Comunicación con el Pediatra

El seguimiento de la evolución clínica parece ser el mejor parámetro para minimizar el riesgo asociado al tratamiento. Niveles séricos bajos e incluso indetectables no van a constituir una garantía de seguridad, ya que el acceso al SNC y la sensibilidad de las células diana puede ser mayor en el recién nacido (Burt y cols., 2001). Antes de introducir la medicación es conveniente realizar una evaluación pediátrica del estado basal y comunicar al pediatra la medicación prescrita para que conozca los posibles efectos secundarios y las interacciones con otras medicaciones que se puedan prescribir.

#### 25.6.5. Control de la exposición en el lactante

No está indicado el control sistemático de las concentraciones séricas en el lactante de la mayor parte de los psicofármacos. Será necesario, incluso realizar otro tipo de pruebas analíticas, cuando la madre esté tomando fármacos con un índice terapéutico bajo o que causan toxicidad sistémica (Newport y cols., 2006) como el litio o determinados antiepilépticos. Aunque no están establecidas las directrices para el tipo de monitorización plasmática y su frecuencia, deberán ser coherentes con la monitorización materna y repetirse al menos cada vez que se ajuste la dosis. Asimismo, cuando se considere de forma razonable que la sintomatología que presenta el lactante se debe a un efecto adverso de la medicación, se recomienda determinar la concentración sérica en el lactante e interrumpir la lactancia materna con independencia de cuáles sean las concentraciones séricas (Newport y cols., 2006).

### 25.7. Bibliografía

- ACOG. *Practice Bulletin Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists. N.º 92. Use of psychiatric medication during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2008; 111: 1001-20.*
- American Academy of Pediatrics (Comitee on drugs). *The transfer of drugs and other chemicals into human milk. Pediatrics. 2001; 108(3): 776-89.*
- Anderson PO, McGuire GG. *Neonatal alprazolam withdrawal-possible effects of breast feeding. DICP. 1989; 23: 614. Letter.*
- Ando H, Matsubara S, Oi A y cols. *Two nursing mothers treated with zonisamide: Should breast-feeding be avoided? J Obstet Gynaecol Res. 2014; 40: 275-8.*
- Barnas C, Bergant A, Humer A. *Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid and breast milk. Am J Psychiatry. 1994; 151: 945.*
- Berle JO, Spigset O, Humer A. *Antidepressant Use During Breastfeeding. Curr Womens Health Rev. 2011; 7(1): 28-34.*
- Boyce PM, Hackett LP, Ilett KF. *Duloxetine transfer across the placenta during pregnancy and into milk during lactation. Arch Women Ment Health. 2011; 14(2): 169-172.*
- Brent NB, Wisner KL. *Fluoxetine and carbamazepine concentrations in a nursing mother/infant pair. Clin Pediatr. 1998; 37: 41-4.*
- Burt V, Suri R, Altshuler L y cols. *The use of psychotropic medications during breastfeeding. Am J Psychiatry. 2001; 158: 1001-9.*
- Chaudron LH, Schoenecker CJ. *Bupropion and breastfeeding: a case of a possible infant seizure. J Clin Psychiatry. 2004; 65(6): 881-2.*

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- Darwish M, Martin PT, Cevallos WH y cols. Rapid disappearance of zaleplon from breast milk after oral administration to lactating women. *J Clin Pharmacol.* 1999; 39: 670-4.
- Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Cont Pharmacother* 1995; 6: 197-208.
- Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation: practical recommendations. *CNS Drugs.* 2006; 20: 187-98.
- Franssen EJF, Meijs V, Ettaher F y cols. Citalopram serum and milk levels in mother and infant during lactation. *Ther Drug Monit.* 2006; 28: 2-4.
- Frey B, Schubiger G, Musy JP. Transient cholestatic hepatitis in a neonate associated with carbamazepine exposure during pregnancy and breast feeding. *Eur J Pediatr.* 1995; 150: 136-8.
- Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast feeding: a systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2008; 69(4): 666-73.
- Gentile S, Galbally M. Prenatal exposure to antidepressant medications and neurodevelopmental outcomes: a systematic review. *J Affect Disord.* 2011; 128(1-2): 1-9.
- Gilad O, Merlob P, Stahl B y cols. Outcome of infants exposed to olanzapine during breast-feeding. *Breastfeed Med.* 2011; 6: 55-8.
- Gaynes B, Gavin N, Meltzer-Brody S y cols. Perinatal depression: prevalence, screening accuracy, and screening outcomes. *Evid Rep Technol Assess.* 2005; 119: 1-8.
- Hagg S, Soigset O. Anticonvulsant use during lactation. *Drug Saf.* 2000; 22: 425-440.
- Hallberg P, Sjoblom V. The use of selective serotonin reuptake inhibitors during pregnancy and breast feeding: a review and clinical aspects. *J Clin Psychopharmacol* 2005; 25: 59-73.
- Hendrick V, Fukuchi A, Altshuler L. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry.* 2001; 163-66.
- Humpel M, Stoppelli I, Milia S y cols. Pharmacokinetics and biotransformation of the new benzodiazepine, lormetazepam, in man. III. Repeated administration and transfer to neonates via breast milk. *Eur J Clin Pharmacol.* 1982; 21: 421-5.
- INFAC. Utilización de fármacos en la lactancia. *Boletín Infac. Osakidetza. Dpto. Sanidad Gobierno Vasco.* Nov-Dic 2000; vol 8, nº10.
- Klier CM, Mossaheb N, Lee A y cols. Mirtazapine and breastfeeding: maternal and infant plasma levels. *Am J Psychiatry.* 2007; 164(2): 348-9.
- Larsen E, Damkier P, Pedersen LH y cols. Use of psychotropic drugs during pregnancy and breast-feeding. *Acta Psychiatr Scand.* 2015; 132 (Suppl. 445): 1-28.
- Lester BM, Cucca J, Andreozzi L. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Pediatr.* 1993; 32: 1253-55.
- Llewellyn AM, Store ZN, Nemeroff CB. Infant outcome alter sertraline exposure. Paper presented in the 150th annual meeting of the American Psychiatric Association, San Diego, 1997.
- Logsdon CM, Wisner KL, Pinto-Foltz MD. The impact of postpartum depression on mothering. *JOGNN.* 2006; 35: 652-658.
- Mammen OK, Perel JM, Rudolph G. Sertraline and norsesertraline levels in three breastfed infants. *J Clin Psychiatry.* 1997; 3: 100-3.
- Matheson I, Pande H, Altersen A y cols. Respiratory depression caused by N-desmethildoxepin in breast milk. *Lancet.* 1985; 2: 1124.
- Meador KJ, Baker GA, Browning N y cols. Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs. *Neurology.* 2010; 75: 1954-1960.

- Meador KJ, Baker GA, Browning N y cols. Breastfeeding in children of women taking anti-epileptic drugs. Cognitive outcomes at age 6 years. *JAMA Pediatr.* 2014; 168(8): 729-736.
- Mendhekar DN. Possible delayed speech acquisition with clozapine therapy during pregnancy and lactation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2007; 19(2): 196-7.
- Menon S. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. *Arch Gynecol Obstet.* 2008; 277: 1-13.
- Merlob P, Mor M, Litwin A. Transient hepatic dysfunction in a infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breast feeding. *Ann Pharmacother.* 1992; 26: 1563-65.
- Merlob P. Use of escitalopram during lactation. 13. *BELTIS Newsletter.* 2005; 40-3.
- Merlob P, Schaefer C. Psychotropic drugs. En: Schaefer C, Peters P, Miller R. *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment.* Elsevier. 2015; p759.
- Merlob P, Schaefer C. Antiepileptics. En: Schaefer C, Peters P, Miller R. *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment.* Elsevier. 2015;734-735.
- Misri S, Corral M, Wardrop AA y cols. Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol.* 2006; 26: 508-11.
- National Collaborating Centre for Mental Health. *NICE guideline on clinical management and service guidance. Antenatal and postnatal mental health. No. 45, 2007. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG45fullguideline.pdf>.*
- Newport J, Fisher A, Graybeal B y cols. *Psicofarmacología durante el embarazo y la lactancia.* En: Schatzberg A, Nemeroff C. *Tratado de Psicofarmacología.* Ed Masson. 2006.
- Nordmo E, Aronsen L, Wasland K. Severe apnea in an infantexposed to lamotrigine in breast milk. *Ann Pharmacother.* 2009; 43: 1893-1897.
- Ohman I, De Flon P, Tomson T. Pregabalin kinetics in the neonatal period, and during lactation. *Epilepsia.* 2011; 52 (Suppl 6): 249-50.
- Patrick MJ, Tilstone WJ, Reavey P. Diazepam and breast-feeding. *Lancet.* 1972; 1(7749): 542-3.
- Payne J. Antidepressant use in the postpartum period: practical considerations. *Am J Psychiatry.* 2007; 164(9): 1329-32.
- Pearlstein TB, Zlotnick C, Battle CL y cols. Patient choice of treatment for postpartum depression: a pilot study. *Arch Womens Ment Health.* 2006; 9: 303–308.
- Piontek CM, Wisner KL, Perel JM. Serum fluvoxamine levels in breastfed infants. *J Clin Psychiatry.* 2001; 2: 111-3.
- Potts AL, Young KL, Carter BS y cols. Necrotizing enterocolitis associated with in utero and breast milk exposure to the selective serotonin reuptake inhibitor, escitalopram. *J Perinatol.* 2007; 27: 120-2.
- Rampono J, Teoh S, Hackett LP y cols. Estimation of desvenlafaxine transfer into milk and infant exposure during its use in lactating women with postnatal depression. *Arch Womens Ment Health.* 2011; 14: 49-53.
- Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol.* 2009; 22(2): 157-161.
- Soderman P, Matheson I. Clonazepam in breast milk. *Eur J Pediatr.* 1988; 147: 212-3. Letter.
- Yoshida K, Smith B, Craggs M y cols. Fluoxetine in breast milk and development outcome of breast-fed infants. *Br J Psychiatry.* 1998; 172: 175-8.
- Spigset O, Carleborg L, Ohman R y cols. Excretion of citalopram in breast milk. *Br J Clin Pharmacol.* 1997; 44: 295-8.

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

- Stahl MM, Neiderud J, Vinge E. Thrombocytopenic purpura and anemia in a breast-fed infant whose mother was treated with valproic acid. *J Pediatr.* 1997; 130: 1001-3.
- Stowe ZN, Hostetter AL, Owens MJ y cols. The pharmacokinetics of sertraline excretion into human breast milk: determinants of infant serum concentrations. *J Clin Psychiatry.* 2003; 64(1): 73-80.
- The Academy of Breastfeeding Medicine Protocol Committee. ABM clinical protocol No. 18. Use of antidepressants in nursing mothers. *Breastfeed Med.* 2008; 3: 44-52.
- Veiby G, Engelsen BA, Gilhus NE. Early child development and exposure to antiepileptic drugs prenatally and through breastfeeding. *JAMA Neurol.* 2013; 70(11). 1367-1374.
- Viguera AC, Newport DJ, Ritchie J y cols. Lithium in breast milk and nursing infants: clinical implications. *Am J Psychiatry.* 2007;164, 2 :342-345.
- Westergren T, Hjelmeland K, Kristoffersen B y cols. Probable topiramate-induced diarrhea in a 2-month-old breast-fed child - A case report. *Epilepsy Behav Case Report.* 2014; 2: 22-3.
- Wiles DH, Orr MW, Kolakowska T. Chorpromazine levels in plasma and milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol.* 1978; 5: 272-3.
- Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast feeding. *Am J Psychiatry.* 1996; 153: 1132-7.
- Wisner KL, Parry BL, Piontek KM. Postpartum depression. *N Engl J Med.* 2002; 347: 194–199.
- Yoshida K, Smith B, Craggs M. Neuroleptic drugs in breast milk: a study of pharmacokinetics and of possible adverse effects in breast-fed infants. *Psychol Med.* 1998; 28: 81-91.

## **Apéndice**

### **UNA UNIDAD DE PSIQUIATRÍA Y EMBARAZO EN UN HOSPITAL GENERAL**

### CAPÍTULO 26

#### La Unidad de Psiquiatría y Embarazo del Hospital Universitario de Cruces

*“La ciencia humana consiste más en destruir errores que en descubrir verdades”  
(Sócrates)*

### 26.1. INTRODUCCIÓN

El propósito de este capítulo es mostrar el trabajo efectuado en el Hospital Universitario de Cruces, a través de los Servicios de Psiquiatría, Embarazo Patológico, Partos y Neonatos sobre el control de mujeres con patología psiquiátrica y embarazadas, siendo tratadas en muchos casos con psicofármacos no utilizados anteriormente por miedo a sufrir cualquier alteración en el embrión y feto.

Se empezó a controlar a algunas mujeres en el año 1998 a unos meses escasos de la inauguración de un nuevo Servicio de Psiquiatría que nunca había existido en el Hospital de Cruces. Fue un revulsivo para el hospital y un reto para los psiquiatras, ya que para unos significábamos una ayuda muy importante y para otros el escepticismo era total, no entendiendo muy bien que podíamos hacer.

Comenzamos con una unidad muy pequeña a la que posteriormente se fueron añadiendo más camas de ingreso, siendo en la actualidad una unidad en la que tres camas son de observación unidas a la urgencia general y las otras 21 de ingreso, en lo que se configuró finalmente en la Unidad de Psiquiatría del Hospital Universitario de Cruces.

Además de la unidad de Agudos, comenzamos a crear la Unidad de Urgencias Psiquiátricas y varios programas clínicos como Primeros Episodios Psicóticos, Unidad de Trastornos de Conducta Alimentaria, Unidad de Interconsulta y Psiquiatría de Enlace, etc. Asimismo, comenzaron los programas docentes con la incorporación de MIRs de psiquiatría, dando al servicio una frescura necesaria, que ha permitido conseguir con el paso del tiempo más programas clínicos. Esto, unido a la Investigación y Docencia Universitaria ha hecho que el Servicio este totalmente consolidado dentro de nuestro Hospital superando el escepticismo de los que creían que no aportaríamos nada nuevo.

Como anteriormente he comentado, fue casi al inicio de la creación de la Unidad de Psiquiatría cuando comenzamos a valorar a mujeres embarazadas; la mayoría de las veces a petición de otros Servicios del hospital como Partos, Urgencias Generales, Embarazo Patológico y la Unidad de Neonatos. Eran controles puntuales, sin conseguir un seguimiento de estas mujeres al alta hospitalaria.

En este contexto es cuando se decide organizar y protocolizar dichas demandas creando una consulta específica para evaluar a este tipo de mujeres, logrando una derivación desde la Urgencia, Embarazo Patológico, Atención Primaria y posteriormente de las Unidades de Salud Mental Extrahospitalarias.

Se consiguió que todas aquellas mujeres con patología mental embarazadas y/o deseos de embarazo tuviesen la posibilidad ser derivadas al Hospital de Cruces para su control durante la gestación, parto y postparto, con la posterior citación en sus Centros de Salud y/o Mental de referencia, para continuar con su tratamiento y control al alta de nuestro Servicio. De esta forma conseguimos una Unidad multidisciplinaria, donde no solamente se trataba a las mujeres con psicofármacos cuando se consideraba recomendable hacerlo, sino que se procuraba un control más integrador con cuidados de la madre, consejos para la gestación, parto y postparto y ayuda a la lactancia. Asimismo, se facilitaba la gestión de un buen control y seguimiento a largo plazo por parte de pediatras, psiquiatras y trabajadores sociales de zona, resultando una consulta muy satisfactoria y dando la posibilidad a estas mujeres de que su embarazo fuera lo más saludable posible.

## 26.2. DESCRIPCIÓN DE LAS CONSULTAS EN EL PERIODO 2000-2014

Han sido vistas 817 mujeres, llamando la atención el número elevado de abortos previos. También es significativo los embarazos repetidos y los múltiples que tienen que ver con la reproducción asistida. Las derivaciones comenzaron siendo intrahospitalarias, desde las urgencias generales y de obstetricia fundamentalmente. Posteriormente y cuando se empezó a conocer la consulta, dichas derivaciones fueron más numerosas desde los CSMs y Atención Primaria.

A continuación iremos mostrando en Tablas y Figuras diferentes aspectos de las pacientes atendidas.

Los datos demográficos globales se exponen en la Tabla 26.1:

**TABLA 26.1: ALGUNOS DATOS DEMOGRÁFICOS GLOBALES DE LAS PACIENTES**

DATOS	RESULTADOS
Número de total de pacientes atendidas	817
Edad media	33.87 años
Edad media menarquía	12,68 años
Casos con primer embarazo	339
Casos con segundo embarazo	280
Casos con tercer embarazo	65
Pacientes con embarazos repetidos	20
Pacientes con abortos previos	98
Pacientes atendidas sin estar aún embarazadas	88
Pacientes con embarazos múltiples	25

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Y en la Tabla 26.2 se exponen los datos generales de la evolución de la demanda en el mismo periodo de tiempo, visualizándose en el gráfico como la demanda aumenta progresivamente, disminuyendo en los dos últimos años, cuando la consulta se va cerrando. Asimismo se observa una disminución de la demanda en los años 2007 y 2008 coincidiendo con la enfermedad y baja laboral de la titular de la consulta.

**TABLA 26.2: EVOLUCIÓN DE LA DEMANDA**

<b>AÑOS</b>	<b>NÚMERO DE PACIENTES ATENDIDOS</b>
2000	23
2001	35
2002	42
2003	52
2004	51
2005	63
2006	70
2007	53
2008	51
2009	70
2010	75
2011	73
2012	74
2013	45
2014	40

En la Tabla 26.3 se muestra el nivel de estudios y estado civil de las pacientes, llamando la atención que casi el 50% de las mujeres tenían estudios medios y superiores, así como que el 34% eran solteras si bien la mayoría de ellas tenían pareja estable.

**TABLA 26.3: NIVEL DE ESTUDIOS Y ESTADO CIVIL**

<b>NIVEL DE ESTUDIOS</b>	PRIMARIOS 46%	MEDIOS 33%	SUPERIORES 21%
<b>ESTADO CIVIL</b>	CASADAS 62%	SOLTERAS 34%	OTROS 4%

En la tabla 26.4 se detallan los antecedentes médicos y consumo de tabaco y otras sustancias. Probablemente, por ser mujeres jóvenes (en edad fértil), dichos antecedentes eran leves, en términos generales, aunque 68 de las pacientes padecían patologías importantes como diabetes gestacional y basal, hipertensión con riesgo de eclampsia y otras (Lupus, epilepsia...).

El porcentaje de fumadoras abarca más de la mitad de la población atendida, con un 53%, pero estamos hablando de mujeres que padecen patología psiquiátrica, que es una población muy vulnerable para este tipo de hábito.

Con respecto a otro tipo de sustancias, las más utilizadas fueron cannabis y metadona. No se admitían mujeres con consumo activo de heroína, salvo en el caso de una buena conciencia del problema y deseos de desintoxicación. En este sentido se intentaba tratamiento sustitutivo con metadona en la mayoría de los casos. Hay que decir que estas mujeres abandonaron el consumo de cannabis y siguieron de forma muy positiva tanto su tratamiento como su control obstétrico durante toda la gestación. Tan solo tres de ellas no acabaron su tratamiento en nuestra consulta.

**TABLA 26.4: ANTECEDENTES MÉDICOS Y CONSUMO DE TABACO**

<b>ANTECEDENTES MÉDICOS</b>	SI: 55% NO: 45%	<b>CONSUMO DE TABACO Y OTRAS SUSTANCIAS</b>	SI: 53% NO: 47%
-----------------------------	--------------------	---	--------------------

En la Tabla 26.5 se detallan los diagnósticos psiquiátricos, entre los que destaca el elevado porcentaje de los Trastornos por Ansiedad y los Trastornos adaptativos.

**TABLA 26.5: DIAGNÓSTICOS PSIQUIÁTRICOS**

DIAGNÓSTICOS	PORCENTAJES
ESQUIZOFRENIA	10%
T.BIPOLAR	10%
T. ESQUIZOAFECTIVO	5%
T. DE IDEAS DELIRANTES	3%
PRIMER EPISODIO PSICÓTICO	1%
T.POR ANSIEDAD	20%
T. DEPRESIVO	10%
T.ADAPTATIVO	18%
T.DE PERSONALIDAD	10%
ADICCIONES	10%
OTROS	3%

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

En las Tablas 26.6 y 26.7 se exponen sucesivamente el desarrollo global de los embarazos y las complicaciones neonatales encontradas. Como datos de interés resaltar el buen desarrollo de la gestación en la mayoría de las pacientes y su buena adherencia al tratamiento, junto con el correcto cumplimiento de las consultas obstétricas. En total, 649 mujeres llegaron al parto a término, 52 sufrieron abortos en el primer trimestre, 81 estaban en la consulta recién embarazadas o pendientes de embarazarse y 35 pendientes de un parto próximo.

En cuanto a las complicaciones neonatales, los 546 nacidos vivos no tuvieron ninguna relevante, uno falleció por oligoamnios (se trataba de una paciente toxicómana tratada con metadona, pero la causa de la muerte no tuvo relación con la medicación); 59 con síndrome de abstinencia a opiáceos de forma leve, de los cuales solo cinco de ellos tuvieron que ser asistidos durante unos días en neonatología; 54 fueron prematuros sin complicaciones posteriores y 69 con algún tipo de complicaciones, la mayoría por patología médica previa de la madre. Señalar que el APGAR en un 93% de los partos, incluidos prematuros fue de 9/10.

En ninguno de los casos se observó malformaciones algunas atribuibles a la medicación psicofarmacológica.

**TABLA 26.6: DESARROLLO GLOBAL DE LOS EMBARAZOS**

<b>EMBARAZOS A TÉRMINO</b>	<b>RESULTADOS</b>
649	SI
52	NO
81	EN CONSULTA
35	PENDIENTES DE PARTO

**TABLA 26.7: COMPLICACIONES NEONATALES**

<b>COMPLICACIONES NEONATALES</b>	<b>RESULTADOS</b>
546	SIN COMPLICACIONES
59	SÍNDROMES DE ABSTINENCIAS
69	COMPLICACIONES LEVES
54	PREMATUROS
1	EXITUS

En la Tabla 26.8 se expone la medicación prescrita, de manera global. En las tablas siguientes (Tablas 26.9 a 26.13) se desglosan los psicofármacos según el grupo específico de cada uno de ellos. Siempre se procuró usarlos a dosis mínimas eficaces y generalmente de forma fraccionada, aunque en algunos casos y debido a la gravedad de la sintomatología de la madre hubo que aplicar dosis elevadas de psicofármacos. Se intentó en lo posible respetar el primer trimestre de gestación.

Se observa la medicación más utilizada en monoterapia y/o combinada son las BDZs, seguida de los ADs y los APs.

Es importante el valorar las 40 pacientes que no utilizaron medicación alguna durante la gestación, con algún caso de patología psiquiátrica grave, con medidas de contención de tipo terapia de apoyo y con el compromiso de utilizar medicación en caso de descompensación psicopatológica y tras el parto. La mayoría de estas mujeres prefirieron no utilizar psicofármacos durante el embarazo pero si el reintroducirlo durante el postparto.

Nunca se utilizó terapia electroconvulsiva

**TABLA 26.8: PSICOFÁRMACOS GLOBALMENTE USADOS DURANTE EL TRATAMIENTO**

PSICOFÁRMACOS	NÚMERO DE PACIENTES
BENZODIACEPINAS	306
ANTIDEPRESIVOS	200
METADONA	65
ANTIPSICÓTICOS	70
EUTIMIZANTES	35
NO MEDICACIÓN	40

**TABLA 26.9: USO DE BENZODIAZEPINAS (BDZs)**

BDZ	NÚMERO DE PACIENTES
LORAZEPAM	105
ALPRAZOLAM	53
LORMETAZEPAM	40
CLORAZEPATO	19
DIAZEPAN	35
CLONAZEPAM	54

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Dentro de las BDZs la más utilizada fue el Lorazepam y en menor grado el Clonazepam y Alprazolam

El resto o bien era medicación normalmente utilizada anteriormente por las pacientes - resultando muy difícil realizar un cambio farmacológico, optando entonces por su continuidad -, o bien se realizó un cambio de medicación ansiolítica ante sintomatología más aparatosa y grave.

**TABLA 26.10: USO DE ANTIDEPRESIVOS (ADs)**

ADs	NÚMERO DE PACIENTES
PAROXETINA	21
FLUOXETINA	60
CITALOPRAM	23
VENLAFAXINA	35
CLOMIPRAMINA	7
SERTRALINA	30
MIANSERINA	3
MIRTAZAPINA	6
MAPROTILINA	3
ESCITALOPRAM	12

Respecto a los ADS los más usados han sido los ISRS. A raíz de aparecer trabajos que indicaban un mayor riesgo de cardiopatías con Paroxetina, se priorizó el uso de Fluoxetina. Se utilizaron desde dosis mínimas eficaces hasta dosis terapéuticas dependiendo de la gravedad de la sintomatología, teniendo en ocasiones que utilizar otros derivados.

En el último trimestre, dentro de lo posible, se intentaba disminuir la dosis para evitar el Síndrome de Discontinuación (SDI) a ADs en el recién nacido. Asimismo, se vigilaba la posible aparición de un Síndrome Serotoninérgico en los recién nacidos. Hubo tan solo cinco casos de SDI a ADs en niños, que se presentaron de forma leve y que no requirió en ninguno de ellos el ingreso en Neonatología.

No se observó ningún caso de sintomatología de toxicidad serotoninérgica en los RN cuyas madres habían optado por la lactancia natural manteniendo la toma de ADs.

TABLA 26.11: USO DE ANTIPSICÓTICOS (APs)

APs	NÚMERO DE PACIENTES
HALOPERIDOL	20
QUETIAPINA	20
RISPERIDONA	10
OLANZAPINA	15
ZUCLOPENTIXOL DECANOATO	1
ARIPIPAZOL	4

Dentro de los APS lo más seguro es utilizar los más conocidos. En este sentido se decidió por priorizar al principio el uso de Haloperidol®, ya que había datos dentro de la literatura que así lo acreditaban, pero observamos que utilizándolo a largo plazo aparecían efectos secundarios difíciles de manejar, por lo que más tarde se comenzó con los APS “atípicos”, que parecían mostrarse más seguros.

Solamente en dos de los casos hubo que vigilar al bebé en Neonatología. Cabe destacar que ambos casos eran muy graves y los APS utilizados fueron Quetiapina y Olanzapina, ambos a dosis elevadas.

TABLA 26.12: USO DE EUTIMIZANTES

EUTIMIZANTE	NÚMERO DE PACIENTES
LITIO	15
VPA	8
CBZ	2
LTG	10

Los eutimizantes son quizás los psicofármacos de manejo más complejo en la gestación, por los múltiples problemas que pueden ocasionar y porque están descritos posibles efectos, tanto en el feto, como en el RN. No obstante, resultaría paradójico desaconsejar el embarazo y/o retirar el tratamiento a las mujeres estabilizadas durante años con eutimizantes y realizando una vida normal, dado el número elevado de descompensaciones psicopatológicas al retirar el fármaco por motivos de gravedad.

Por ello, utilizamos varias variables para la toma de decisiones. Las más importantes eran: el subtipo de Trastorno bipolar o Trastorno Esquizoafectivo que presentaban las pacientes; las descompensaciones previas con o sin fármaco; si éstas eran de

## USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

predominio maniforme o depresivo; la situación social; los marcadores de apoyos individuales y colectivos y los ingresos previos.

En nuestra opinión, la evolución más favorable la presentaban aquellas pacientes con predominio depresivo, buena contención sociofamiliar y nivel sociocultural medio-elevado, que habían tenido una buena adherencia al tratamiento y un nivel de conciencia de enfermedad suficientemente aceptable.

Sin embargo, tuvimos que asumir siempre la decisión de la paciente, su pareja y/o familia. De esta forma nos enfrentamos con unos retos muy importantes y la ventaja de la Unidad era que al estar ubicada en un Hospital general y contar con la colaboración de la unidad de Embarazo Patológico, se favorecía la tranquilidad de las pacientes.

Con los datos obtenidos pudimos apreciar que tanto la cardiopatía de Ebstein, como posibles malformaciones que podrían ocasionar otros eutimizantes utilizados, parecen ser menores que lo que describen las citas bibliográficas. Hemos usado generalmente estos fármacos de forma fraccionada y con controles ecográficos seguidos y hasta la fecha no se han observado malformaciones con los fármacos descritos, aunque la casuística sigue siendo baja todavía como para generalizar los datos.

En todos los casos se explicaba la posibilidad de aborto terapéutico en el caso de que se detectasen malformaciones importantes

**TABLA 26.13: PRINCIPALES COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS USADAS**

FÁRMACOS	NÚMERO DE PACIENTES
BDZs + AD	155
BDZs + Metadona	55
BDZs + Metadona+ APs	24
BDZs + ADs + APs	64
APs + Litio	8

Las combinaciones psicofarmacológicas más numerosas fueron la de las BDZs y ADs, intentando siempre ir retirando las BDZs en cuanto tanto la clínica de ansiedad como la sintomatología depresiva fuera disminuyendo.

En otro apartado se observa la combinación de BDZs y metadona en pacientes con problemas de toxicomanía, así como los ADs junto con BDZs y APs, que hemos utilizado en algunos trastornos bipolares y esquizoafectivos para evitar los tratamientos con eutimizantes.

### 26.3. EMBARAZOS Y TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

En un principio apenas tuvimos demanda de T. de la conducta alimentaria (TCA). La creación de Unidades específicas para este tipo de trastornos en régimen ambulatorio

contribuyó a que nos comenzaran a enviar pacientes embarazadas, fundamentalmente desde estos centros.

En estas pacientes, además del déficit de fertilidad por la falta de ovulación, existe una menor eficacia con las Técnicas de Reproducción Asistida y por ello fue un nuevo reto para nuestra consulta, ya que tuvimos que añadir los servicios de la Unidad de Reproducción Asistida y Endocrinología.

Observamos en estas pacientes una situación disruptiva muy importante al enfrentarse con un cambio corporal, lo que hizo modificar la dieta para hacerla compatible con su nuevo estado. En la consulta se detectaron 20 pacientes con síntomas de TCA (2 en el embarazo). Hubo dos abortos en el primer trimestre; un embarazo gemelar sin complicaciones; una paciente con dos gestaciones, acudiendo a partos con sonda nasogástrica en el segundo embarazo; tres pacientes con partos prematuros sin incidencias posteriores y el resto se pueden considerar partos y postpartos normales.

En ese momento estaban siendo controladas en la consulta cinco casos de embarazo y siete con deseos de maternidad.

Los fármacos utilizados fueron decididos dependiendo de la sintomatología asociada que presentaban, aunque lo más importante y difícil fue conseguir una nutrición suficiente tanto para la embarazada como para el recién nacido.

## 26.4. TRATAMIENTOS NO FARMACOLÓGICOS

A la vista de que los trastornos de ansiedad se duplicaban en el primer trimestre del embarazo incluso en mujeres sin patología mental previa, estudiamos la posibilidad de que fueran tratadas al menos en ese primer trimestre sin medicación ansiolítica.

En este sentido pusimos en marcha un taller de relajación con la ayuda de una psicóloga de nuestro Servicio de Psiquiatría.

Es importante el investigar una historia previa de ansiedad; haber perdido un bebé o haber padecido una muerte fetal intraútero; dificultades de relación de pareja; eventos estresantes previos; maltrato e historia de abusos y Tratamiento de Fertilidad.

El Taller se puso en marcha en el año 2010, habiendo tratando a 55 mujeres hasta el año 2014. Las participantes eran de 4 a 8 por grupo, con una duración de 4 sesiones de una hora semanales y unos criterios de inclusión con predominio de sintomatología ansiosa. Los criterios de exclusión eran padecer una enfermedad mental severa y/o adicciones, realizando una evaluación psicológica al alta con el STAI-estado. Los resultados fueron muy positivos, con la única queja de las pacientes de que les parecía escasas las cuatro sesiones semanales, demandando ampliarlas.

El Programa consistía en:

- 1ª sesión: Estrés y ansiedad. Respiración diafragmática.
- 2ª sesión: Relajación muscular progresiva.
- 3ª sesión: Visualizaciones guiadas. Técnicas cognitivas.
- 4ª sesión: Repaso y Evaluación final.

### 26.5. CONCLUSIONES

Para nosotros, las principales conclusiones son las siguientes:

- Nuestros hallazgos clínicos evidencian menores complicaciones que las referencias bibliográficas.
- Hemos encontrado una disminución del estigma de enfermas mentales durante la gestación.
- Es muy importante realizar un abordaje multidisciplinario en estas pacientes.
- Se han disminuido los ingresos hospitalarios y han cedido las demandas de las urgencias y partos, realizando una buena profilaxis postparto y consejos para la lactancia.
- Es imprescindible el realizar un control de los recién nacidos y sus madres. En este sentido, al alta en el postparto, nos cuidamos mucho de que se cumpla, derivando a la paciente a su Centro de Salud Mental, a su Médico de Primaria y Pediatra y a los Servicios Sociales si fuera necesario.

Quedaría pendiente el seguimiento de estos niños a largo plazo, para poder determinar si pudiera existir algún problema derivado de la toma de psicofármaco de las madres durante la gestación.

Concluiríamos señalando que, en nuestra opinión, en la literatura sobre estos casos muchas decisiones terapéuticas se han utilizado basándose en intuiciones o creencias a partir de casos anecdóticos, más que en evidencias clínicas y/o científicas.

Creemos que la evitación/retirada sistemática de los psicofármacos durante el embarazo implica en muchos casos una exposición a recaídas de la paciente, lo que puede afectar su salud situando al futuro niño en riesgo de patología mental.

Finalmente, creemos que es muy necesaria la continuidad de la consulta, en vista de los resultados obtenidos muy positivos y la gran demanda que ha tenido. Asimismo, al ser una consulta monográfica la atención es casi personalizada, permitiendo y facilitando un buen fin del proceso.

Solo resta mostrar mi agradecimiento a todos los profesionales implicados, desde el servicio de Psiquiatría hasta los de Embarazo Patológico, Endocrinología, Reproducción asistida, Partos y Neonatología; sin olvidar a los colegas del Extrahospitalarios ya que, sin su cooperación, no hubiese sido posible la realización de este proyecto.

**Ana Robador Azkárte**

## Epílogo

*Hemos llegado al final. Como se ha incidido reiteradamente, para escribir un texto que concluyera que es preferible no usar psicofármacos durante el embarazo, no nos hubieran hecho falta estas “alforjas”. Con las mismas, hemos pretendido actualizar el estado actual de la cuestión, muy difícil de concretar al estilo de los habituales textos médicos no psiquiátricos, en el sentido de que a cada síndrome y/o cada enfermedad tiene casi siempre un correlato farmacológico para su tratamiento. Esto no es así en el caso de las patologías psiquiátricas y menos durante el embarazo, pero al menos creemos que nuestra revisión puede suponer una pequeña ayuda a la hora de elegir un tratamiento farmacológico por parte de los clínicos, siempre que este sea necesario.*

*Asimismo y en cierta manera, hemos querido reivindicar para estas patologías durante el embarazo la opción de que muchas de ellas pueden - y a veces deben - ser tratadas farmacológicamente y rebatir la idea - creemos nosotros que ciertamente extendida entre muchos profesionales sanitarios - de que representan algo “menor” en comparación con el resto de las enfermedades, lo que les hace subsidiarias de no ser tratadas o bien de procurar retirar inmediatamente la medicación psicofarmacológica a las gestantes cuando estas la vienen tomando. Como señalábamos en la edición anterior, sobre esto los sanitarios tenemos también una responsabilidad. La cuestión no solo consiste en evitar - o evitarnos - el riesgo de una malformación supuestamente relacionada con un psicofármaco, en caso de prescribirlo, sino analizar cuál sería también nuestra responsabilidad profesional si a consecuencia de no medicar se produce un agravamiento que, a veces, pudiera tener peores consecuencias. Justo cuando estamos revisando el último borrador del libro, antes de enviarlo para su edición, tenemos noticia de la publicación de un artículo de J. Payne, titulado: “Yes or No: Prescribing Antidepressants to Pregnant Patients” disponible en: <http://psychnews.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.pn.2016.PP2b6> el cual tiene una estrecha relación con lo que acabamos de exponer.*

*Finalmente, queremos reiterar que el uso de psicofármacos en el embarazo supone una de las situaciones más propicias para el consentimiento informado, entendido como la deliberación conjunta del médico y la paciente (la embarazada) para que, a partir de los conocimientos disponibles facilitados por el primero, alcanzar un acuerdo respecto del programa terapéutico a seguir, teniendo obviamente la embarazada la última palabra. En parejas estables, este diálogo se ve enriquecido, además, por una tercera parte, el padre, con un interés obvio por la protección del feto y el bienestar de la embarazada.*

*Realizar esta segunda edición no ha sido una tarea fácil, como era previsible. Sin embargo, la ya comentada escasez de publicaciones en castellano ha sido el motor que más nos ha animado a reeditar el texto. Queremos señalar que este texto nunca hubiera sido posible sin la desinteresada colaboración de sus autores, que no han obtenido ninguna compensación económica por su trabajo sino que, por el contrario, les ha resultado gravoso.*

*Por otro lado, en los tiempos de “crisis” en los que estamos, las habituales editoriales de textos médicos no muestran apenas interés en arriesgarse a editar libros cuya rentabilidad económica no esté previamente garantizada. Por ello, no queda sino agradecer a Osakidetza el esfuerzo que ha hecho para poner a disposición de todos sus trabajadores esta monografía. La mayor parte de nosotros trabajamos en esta organización sanitaria y estamos orgullosos del interés que se ha tomado en su realización. Dedicamos también un especial agradecimiento a D. Jose A. de la Rica Giménez, Coordinador sociosanitario de la CAPV en el Departamento de Salud del Gobierno Vasco, por su total implicación y ayuda en la coordinación de esta edición.*

*Asimismo y como no podía ser de otra manera, agradecemos enormemente la colaboración de los autores no pertenecientes a Osakidetza, como son la del grupo dirigido por el profesor Cecilio Álamo y la del profesor Luis Fernando Barrios, tanto por su indudable maestría en los temas que desarrollan, como por su total y desinteresada ayuda. En justa correspondencia, nosotros esperamos estar a la altura de todos ellos aunque, como ya hemos señalado y resulta obvio, es el lector quien tiene la última palabra sobre el verdadero interés de la obra.*

### **Los Directores**