



Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia

Juan Medrano Albéniz

María José Zardoya Mateo

Luis Pacheco Yáñez



Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia

Juan Medrano Albéniz

Facultativo Especialista de Psiquiatría. Magister en Psiquiatría Legal.
Miembro Fundador de la Txori-Herri Medical Association.
Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental.
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Vitoria.

María José Zardoya Mateo

Farmacéutica. Facultativa Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Responsable del Servicio de Farmacia.
Hospital Psiquiátrico de Zamudio.
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Zamudio. Vizcaya.

Luis Pacheco Yáñez

Facultativo Especialista de Psiquiatría.
Especialista Universitario en Psiquiatría Forense.
Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental.
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bilbao.

Editores

Título original: *Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia*



Avda. dels Vents 9-13, Esc. B, 2.º 1.ª
08917 Badalona
euromedice@euromedice.net
www.euromedice.net

Edición patrocinada por Almirall

Depósito legal: B-7678-2009
ISBN: 978-84-96727-57-1

© Copyright 2009. De los autores.

© Copyright 2009 de la edición. E.U.R.O.M.E.D.I.C.E., Ediciones Médicas, S.L.

Reservados todos los derechos de la edición. Prohibida la reproducción total o parcial de este material, fotografías y tablas de los contenidos, ya sea mecánicamente, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa del propietario del copyright.

Dedicado a Ana Pía, Juan e Isabel.
Los editores.

ADVERTENCIA A LOS LECTORES

La Medicina es un área en continua evolución y, a medida que aumentan los conocimientos en la misma, habrá que 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.



Abreviaturas

- ADEC:** Australian Drug Evaluation Committee
AINE: Antiinflamatorios No Esteroideos
AAP: Academia Americana de Pediatría
APA: Asociación Americana de Psiquiatría
ADH: Antidepresivos Heterocíclicos
ATC: Antidepresivos Tricíclicos
BZD: Benzodiazepina
CBZ: Carbamazepina
CI: Coeficiente Intelectual
CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades de la OMS
CPD: Consumo Problemático de Drogas
DSM: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales de la APA
FDA: Food and Drug Administration
IMAO A/B: Inhibidor de la Monoaminoxidasa (MAO) tipo A/B
ISRS: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina
ISRSN: Inhibidores Selectivos de la Recaptación de Serotonina y Noradrenalina
iv.: intravenoso
LTG: Lamotrigina
OMS: Organización Mundial de la Salud
OXC: Oxcarbazepina
PPHN: hipertensión pulmonar persistente del recién nacido
RIMA: inhibidores reversibles de la MAO-A
SAF: Síndrome Alcohólico Fetal
SDI: Síndrome de Discontinuación con Antidepresivos
SNC: Sistema Nervioso Central
TAB: Trastorno Afectivo Bipolar
TAG: Trastorno de Ansiedad Generalizada
TCA: Trastorno de la Conducta Alimentaria
TEC: Terapia Electroconvulsiva
TOC: Trastorno Obsesivo Compulsivo
TEP: Trastorno por Estrés Postraumático
vo: Vía Oral
VPA: Ácido Valproico/Valproato



Índice

Abreviaturas	04
Índice	05
Autores participantes	07
Prólogo	09
Parte I. Psicofarmacología en el embarazo	
1. Introducción	21
2. Fisiología y farmacología básica del embarazo y la lactancia	35
3. Uso de ansiolíticos e hipnóticos en el embarazo	47
4. Uso de antidepresivos en el embarazo	59
5. Uso de antipsicóticos en el embarazo	67
6. Uso de eutimizantes en el embarazo.....	77
7. Uso de fármacos para drogodependencias en el embarazo.....	89
Parte II. Psicofarmacología en la lactancia	
8. Psicofármacos para drogodependencias y lactancia.....	103
9. Resto de psicofármacos y lactancia	109
Parte III. Teratogenicidad de los psicofármacos según su ficha técnica	
10. La FDA y otras clasificaciones de la teratogenicidad psicofarmacológica	133
11. Teratogenicidad de los psicofármacos según la FDA y la ADEC	143
Parte IV. Aspectos éticos y legales	
12. Aspectos éticos del uso de psicofármacos en pacientes embarazadas	151
13. Aspectos legales del uso de psicofármacos en embarazo y lactancia.....	163



Parte V. Aspectos prácticos del tratamiento

14. El tratamiento de los trastornos de ansiedad en el embarazo	197
15. El tratamiento de los trastornos del estado de ánimo en el embarazo.....	211
16. El tratamiento de las psicosis en el embarazo	227
17. El tratamiento de las drogodependencias en el embarazo.....	233
18. Otros trastornos psiquiátricos y su tratamiento en el embarazo	249
19. Psicofármacos en el embarazo: propuestas de actuación.....	259
20. Epílogo	277

Apéndice

21. Equivalencias entre nombres químicos y nombres comerciales de los psicofármacos.....	285
22. Equivalencias entre nombres comerciales y nombres químicos de los psicofármacos.....	293



Autores participantes

Álamo González, Cecilio

Catedrático de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad de Alcalá. Madrid.
Autor del Prólogo.

Aragües Figuero, María

Facultativo Especialista de Psiquiatría. Hospital 12 de Octubre.
Servicio Madrileño de Salud-Sermas. Madrid.
Primer autor: Capítulo 6.
Colaborador: Capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22.

Aragües Ortiz de Zárate, Enrique

Jefe de Servicio de Psiquiatría. Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental.
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bilbao.
Colaborador: Capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22.

Barrios Flores, Luis Fernando

Profesor de Derecho Administrativo de la Universidad de Alicante. Alicante.
Primer autor: Capítulo 13.
Colaborador: Capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22.

Etxebeste Portugal, María

Facultativo Especialista de Psiquiatría. Especialista Universitario en Psiquiatría Forense.
Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bilbao.
Colaborador: Capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22.

García San Cornelio, Jerónimo

Facultativo Especialista de Psiquiatría.
Centro de Drogodependencias. Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental.
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bilbao.
Primer autor: Capítulos 7, 8 y 17.
Colaborador: Capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 19, 20, 21 y 22.

Malo Ocejo, Pablo

Facultativo Especialista de Psiquiatría. Miembro Fundador de la Txori-Herri Medical Association.
Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bilbao.
Primer autor: Capítulos 4 y 15.
Colaborador: Capítulos 1, 2, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22.





Medrano Albéniz, Juan

Facultativo Especialista de Psiquiatría. Magíster en Psiquiatría Legal.
Miembro Fundador de la Txori-Herri Medical Association.
Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Vitoria.
Coeditor. Primer autor: Capítulos 2, 18, 19 y 20.
Colaborador: Capítulos 1, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 21 y 22.

Pacheco Yáñez, Luis

Facultativo Especialista de Psiquiatría. Especialista Universitario en Psiquiatría Forense.
Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Bilbao.
Coeditor. Primer autor: Capítulos 1, 3, 14 y 20.
Colaborador: Capítulos 2, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 16, 17, 18, 19, 21 y 22.

Prieto Etxebeste, Mainer

Facultativo Especialista de Psiquiatría. Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental.
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Sestao. Vizcaya.
Primer autor: Capítulo 9.
Colaborador: Capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22.

Santander Cartagena, Fernando

Facultativo Especialista de Psiquiatría. Magíster en Bioética.
Servicios Extrahospitalarios de Salud Mental. Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Vitoria.
Primer autor: Capítulo 12.
Colaborador: Capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21 y 22.

Uriarte Uriarte, José Juan

Jefe de Servicio. Unidad de Gestión Clínica de Rehabilitación Psiquiátrica.
Miembro Fundador de la Txori-Herri Medical Association. Hospital Psiquiátrico de Zamudio.
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Zamudio. Vizcaya.
Primer autor: Capítulos 5 y 16.
Colaborador: Capítulos 1, 2, 3, 4, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 17, 18, 19, 20, 21 y 22.

Zardoya Mateo, María José

Farmacéutica. Facultativa Especialista en Farmacia Hospitalaria.
Responsable del Servicio de Farmacia. Hospital Psiquiátrico de Zamudio.
Servicio Vasco de Salud-Osakidetza. Zamudio. Vizcaya.
Coeditora. Primer autor: Capítulos 10, 11, 20, 21 y 22.
Colaborador: Capítulos 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18 y 19.



Prólogo

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 caracte-



rísticas 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 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 sólo 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 teratogénica 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 teratogénico 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, éstas 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 pri-



mer 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 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,



conlleven 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 teratogéno 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 teratogéno 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 teratogéno 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 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 sólo 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 mater-



na 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 te-



ner en consideración una serie de normas para la prescripción de fármacos a la embarazada. Debemos aumentar el rigor de la prescripción, recetando sólo 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 sólo 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





Parte I.

Psicofarmacología en el embarazo

1. Introducción
2. Fisiología y farmacología básica del embarazo y la lactancia
3. Uso de ansiolíticos e hipnóticos en el embarazo
4. Uso de antidepresivos en el embarazo
5. Uso de antipsicóticos en el embarazo
6. Uso de eutimizantes en el embarazo
7. Uso de fármacos para drogodependencias en el embarazo

1. Introducción

La atención a pacientes psiquiátricas durante el embarazo y la lactancia supone, por muchos motivos, una situación compleja para el profesional. Como acertadamente señalan algunos autores (Newpor et al., 2006), no solamente hay que atender de manera global a dos sujetos (madre y feto), sino también manejar dos situaciones distintas, aunque complementarias: embarazo y patología psiquiátrica de la embarazada. Todo ello sin menoscabo, en muchas ocasiones, del futuro padre, quien, como indica Massana (Massana,2000), 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.

A pesar de todo, las decisiones a tomar en este contexto son sumamente complejas y están especialmente mediatizadas por los insuficientes recursos bibliográficos y la experiencia global sobre el tema, ya que la complejidad metodológica para los estudios en el embarazo no permite establecer unos protocolos comunes de actuación. Aunque la reciente puesta en marcha del National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy australiano, que aspira a establecer una guía de tratamiento de diferentes psicosis durante la gestación tras haber seguido embarazadas medicadas con antipsicóticos (Kulkarni et al., 2008), supone la apertura de una nueva vía de obtención de evidencia, la mayor parte de la bibliografía disponible hasta la fecha se refiere a estudios de casos únicos y casos/control. Esto se debe a que no resultarían éticos, durante el embarazo, los habituales ensayos clínicos con los que se evalúa la efectividad y la tolerancia de los psicofármacos.





Aún así, incluso en la utopía de realizar trabajos con dichas metodologías, serían numerosas las variables a considerar, antes de poder establecer una inequívoca relación causa-efecto entre la aplicación de un psicofármaco y daño fetal. Entre ellas, por ejemplo, las incidencias generales de complicaciones obstétricas y malformaciones, la cronología del desarrollo embrionario-fetal, los riesgos de haber tomado fármacos o tóxicos distintos a los psicotropos, y también los riesgos que puede causar la evolución de una enfermedad psiquiátrica, sin tratamiento psicofarmacológico, en el feto.

Las posibles incidencias de las enfermedades mentales graves no tratadas sobre el desarrollo fetal se han estudiado aún menos que los efectos de los psicofármacos sobre el feto. No obstante, varios autores plantean que se debe diferenciar dos situaciones: las denominadas «exposiciones directas», que se refieren a cualquier sustrato biológico o farmacológico que entra en contacto directo con el feto; y las «exposiciones indirectas», que indican la influencia de la enfermedad de la madre en el curso del embarazo y la posible repercusión peligrosa de la misma sobre el feto, lo que también podría denominarse «influencia funcional» (Newport et al., 2006).

Como hemos comentado, varios autores han encontrado anomalías fetales y sobre el desarrollo del niño, desde una exposición «directa», en pacientes psiquiátricas no tratadas con psicofármacos durante el embarazo, siendo interesantes las aportaciones que relacionan la enfermedad depresiva de la madre con un retraso en el crecimiento fetal (Hedegaard et al., 1996); una disminución del perímetro craneal fetal (Lou et al., 1994); un incremento del riesgo de parto prematuro (Korebrits et al., 1998), incluso con cambios comportamentales en el desarrollo del lactante (Meijer, 1985). Y, desde una exposición «indirecta» o «funcional», piénsese, por ejemplo, en las alteraciones de conducta que puede presentar una paciente psicótica, en relación con la alimentación, los cuidados de higiene para ella y el feto, etc. O cómo una depresión grave introduce el riesgo de suicidio (con muerte fetal), abuso de alcohol, hiporexia, encamamiento, etc. Incluso se han descrito automutilaciones maternas en casos extremos (Yoldas et al., 1996), así como suicidio ampliado con infanticidios tras el parto (Taylor, 2007). Y, finalmente, también debería considerarse la necesidad, al menos ética, de asesoramiento genético en ciertas enfermedades psiquiátricas, como, por ejemplo, el TAB, con un demostrado alto riesgo hereditario (Zorrilla et al., 2007).



Según los criterios de Newport et al. (2006), las situaciones que con más frecuencia requerirían atención psiquiátrica durante el embarazo y/o lactancia, son las reflejadas en la tabla 1.1.

Tabla 1.1. Situaciones más frecuentes de atención psiquiátrica durante el embarazo y la lactancia (modificado de Newport et al. 2006)

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



Todo lo expuesto nos lleva a considerar también que los datos que relacionan el embarazo con la enfermedad mental son, cada vez más consistentes, indicándose. Por ejemplo, hasta el 70% de las embarazadas presentan sintomatología depresiva, y entre el 10-16% de las mismas cumplen criterios de trastorno depresivo (Weissman et al., 1995); o bien más del 15% de las mujeres evaluadas por depresión posparto señalan el inicio de su psicopatología durante el embarazo (Newport et al., 2006). Estos últimos autores señalan una serie de hechos divididos en varios apartados, que pueden ayudar al clínico en la toma de decisiones para el tratamiento de una paciente durante el embarazo y/o la lactancia, que sintetizamos en la tabla 1.II.

Y, por otro lado, conviene separar los posibles efectos adversos ligados al círculo psicofármacos-embarazo-lactancia, que, según Padín (2002), pueden sintetizarse en los siguientes:

- La teratogenicidad, que tiene lugar con relación al paso de un fármaco a través de la placenta durante todo el desarrollo del embrión y el feto.
- Las complicaciones perinatales: consecuencias obstétricas y síndromes perinatales relacionados con el fármaco que ha pasado, en los momentos próximos al parto, hacia la sangre fetal.
- Las secuelas posnatales en el desarrollo o los efectos a largo plazo (retrasos en el desarrollo, problemas de aprendizaje, déficits neurológicos, etc.), como resultado de la exposición a un fármaco durante la gestación, parto o lactancia. En este apartado se incluye la posible teratología conductual, comportamental o del desarrollo, motivo aún de controversia.

Para ceñirnos a los aspectos prácticos del uso de psicofármacos en el embarazo, consideramos interesantes mostrar las principales recomendaciones de diversos autores sobre el tema (Mazaira, 2005; García et al., 2005; Newport et al., 2006) y que sintetizamos en la tabla 1.III.

Con relación al trabajo que presentamos ahora, ya en el año 2000 el Prof. Massana (Massana, 2000) sugería que el Ministerio de Sanidad español editase una guía sobre las categorías teratogénicas de los psicofármacos, o bien imitase alguna de las entonces ya existentes (FDA, ADEC, etc.). No parece que dicha idea se haya llevado a cabo. Nosotros, al menos, no hemos podido encontrarla, si bien hemos hallado muchos esfuerzos de síntesis realizados en nuestro medio con este objetivo, aunque por razones de espacio sólo citaremos algunos de ellos: Comas y Puigventós, 1997; Benabarre et al., 1998; Amor y Vallejo, 2000; Massana, 2000; González et al., 2000; Padín, 2002; Pozo y Tello, 2004; García et al., 2005; Morgado, 2006, etc.



Tabla 1.II. Aspectos más relevantes de la evaluación coste-beneficio terapéutico en el embarazo y la lactancia (modificado de Newport et al. 2006)

HECHOS	EMBARAZO	LACTANCIA
CONOCIDOS	El 85% de todos los partos finalizan con un recién nacido vivo	Más del 60% de las mujeres desean amamantar a su hijo
	El 7-14% de los partos son prematuros	Entre el 5-17% de las lactantes toman algún fármaco de prescripción
	Entre el 2-4% de los recién nacidos vivos presentan malformaciones significativas y hasta el 12% presenta malformaciones de grado menor	El 12-20% de las lactantes fuman
	Más del 60% de las embarazadas toman al menos un fármaco de prescripción durante el embarazo	La lactancia es beneficiosa para el niño y es recomendada como la forma de nutrición ideal
	El peso materno debe ser controlado en unos parámetros definidos y las embarazadas deberían tomar ácido fólico las seis semanas previas a la fecundación, para disminuir el riesgo de anomalías fetales	El periodo posnatal es una época de alto riesgo para el inicio o la recaída psiquiátrica de la madre
	La mayor parte de las embarazadas conocen su estado entre la quinta y la octava semanas de iniciarse. Por tanto, en ese momento puede haber transcurrido el periodo de mayor riesgo de malformaciones	Todos los psicotropos evaluados hasta el momento son eliminados por la leche materna

continuación



Tabla 1.II. Aspectos más relevantes de la evaluación coste-beneficio terapéutico en el embarazo y la lactancia (modificado de Newport et al. 2006)

HECHOS	EMBARAZO	LACTANCIA
CADA VEZ MÁS ACEPTADOS	El embarazo no protege de la enfermedad psiquiátrica	La falta de tratamiento de la enfermedad mental de la madre induce un efecto adverso sobre el vínculo madre-hijo y sobre el desarrollo posterior del lactante
	Los episodios de depresión mayor muestran una incidencia similar durante el embarazo y fuera de éste	Los efectos adversos de los psicotropos sobre el lactante sólo se han publicado en casos aislados
	El trastorno obsesivo se puede iniciar o empeorar durante el embarazo	La dosis diaria de los psicotropos que recibe el lactante alimentado por el pecho de su madre es inferior a la dosis diaria que recibe la madre
	El trastorno bipolar empeora mucho más en el embarazo si se retira la medicación que si se mantiene la misma	
	El trastorno de angustia puede mejorar durante el embarazo en algunas mujeres	La exposición del lactante a los psicotropos es inferior a la exposición fetal
	La incidencia de trastornos psicóticos varía a lo largo del embarazo; hay algunos datos que indican la necesidad de disminuir las dosis de antipsicóticos	Los psicotropos son eliminados en la leche materna con un ritmo cronológico individual específico, lo que permite minimizar la exposición del lactante

continuación



Tabla 1.II. Aspectos más relevantes de la evaluación coste-beneficio terapéutico en el embarazo y la lactancia (modificado de Newport et al. 2006)

HECHOS	EMBARAZO	LACTANCIA
CADA VEZ MÁS ACEPTADOS	El riesgo de teratogénesis de los psicotropos ha sido, históricamente, exagerado	
	Cada vez hay más datos relativos a la evolución y el seguimiento de los hijos de mujeres que toman psicotropos, y que indican que los efectos son comparables a los datos correspondientes a la mayor parte de los demás fármacos de prescripción	
	La enfermedad materna no tratada puede influir de manera adversa sobre la evolución de la gestación	
DESCONOCIDOS	No se ha determinado el posible efecto adverso sobre el desarrollo del niño de la falta de tratamiento de la enfermedad psiquiátrica de la madre durante el embarazo	Se desconocen los efectos neuroconductuales a largo plazo de la exposición del lactante a los psicotropos, a través de la leche materna
	Los efectos neuroconductuales a largo plazo, secundarios a la exposición intrauterina frente a psicotropos, son desconocidos, aunque en algunos estudios no se han observado efectos adversos con algunos psicotropos	

Tabla 1.III. Estrategias prácticas del uso de psicofármacos en el embarazo

Siempre que sea posible, evitar el uso de fármacos durante el primer trimestre de la gestación, especialmente durante las semanas 3. ^a a 11. ^a
Es preferible fragmentar las dosis, para evitar los picos plasmáticos elevados, ya que se supone que tienen un menor impacto sobre el feto que una única toma diaria
Las dosis deberán ser lo más bajas posibles, pero efectivas. A este respecto, debe considerarse que, hacia el final del embarazo, se suelen requerir dosis más altas, respecto a las mujeres no embarazadas, al aumentar el volumen de distribución
Usar los psicofármacos durante el menor periodo de tiempo necesario
Mejor usar un solo fármaco que varios, ya que en este último caso se aumentan teóricamente los efectos secundarios e interacciones y, además, todavía hay menos estudios del uso conjunto de varios psicofármacos en el embarazo
Los fármacos de aparición más reciente deberían evitarse, al contar con menos casos expuestos, y por tanto con efectos adversos más impredecibles

Sin embargo, no existe, o no creemos que exista, un texto específico y concreto en nuestro país, sobre el riesgo teratógeno de los psicofármacos en la lactancia, como pensamos que sería deseable. Sí hemos encontrado una aportación monográfica en castellano, pero que corresponde a la psicofarmacopea argentina (Kuper et al., 2007).

Por supuesto, hay numerosos trabajos de síntesis sobre el tema en el ámbito anglosajón (Altshuler et al., 1996, 1998, 2002; Cohen y Rosenbaum, 1998; American Academy of Pediatrics, 2000; Nelly et al., 2001; Kohen, 2004; Newport et al., 2006, etc.) y también en países de habla castellana, aunque no se refieran a la farmacopea española (Fernández, 1996; Wikinski, 1998; Mazaira, 2005). También debemos reseñar diversas aportaciones sobre fármacos en general, pero no específicas sobre psicofármacos, tanto en nuestro país (Escuela Andaluza de Salud Pública, 1995; Vila y Álvarez, 2003; Abad et al., 2005; Vedia Urgell, 2006; la completísima base de datos de Fisterra, etc.), como en los anglosajones (Briggs, 2002; Hansen y Yankowitz, 2002; Perinatolgy.com, etc.).

Es evidente que el médico, y por supuesto el psiquiatra, necesita tener información disponible sobre este tema. Y cuanto más concreta y rápida sea, mejor. 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 grupo EMEC (Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas), con sede en la Universidad Complutense de Madrid y patrocinado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, en colaboración con todas las comunidades autónomas. Este estudio fue desarrollado a partir de 1976 y en 1991 fue puesto en marcha por el Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE), complementa dos tipos de bases de datos (prospectiva y retrospectiva) las cuales, según sus responsables, tenía en 2006 más de 35.000 parejas de casos y controles, que se incrementa cada año con más de 1.200 pares caso-control procedentes de toda España (Martínez Frías, 2006). En este servicio, tanto el profesional, como las propias embarazadas, reciben una inmediata y excelente ayuda y seguimiento, respecto a los posibles efectos teratógenos de los fármacos.

Por nuestra parte, en el año 2002 iniciamos una línea de trabajo sobre un grupo de mujeres tratadas con psicofármacos durante el embarazo (Pacheco et al., 2002). Durante la realización del estudio, pudimos constatar varias de las dificultades que implicaba dicho tratamiento, no sólo por la falta de datos referentes al riesgo teratógeno de muchos de los psicofármacos, sino, por ejemplo, por no existir un modelo unánime de consentimiento informado que pueda presentarse al paciente. Tras dicha experiencia, hemos continuado trabajando en este sentido, y fruto parcial de ello es el estudio que ahora presentamos el cual nos gustaría que sirviese para cubrir en parte el hueco al que hacíamos referencia.

En una primera parte del estudio exponemos unas nociones generales sobre el embarazo y la lactancia desde una perspectiva psiquiátrica, con la esperanza de que resulte más comprensible que los textos habituales sobre la materia, escritos desde la Ginecología u otras especialidades afines. A continuación, se exponen trabajos de revisión actualizados sobre el uso en el embarazo de ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, eutimizantes y fármacos para las drogodependencias.

En una segunda parte, se desarrolla el uso de psicofármacos en la lactancia, siguiendo el mismo esquema de la primera parte. No obstante se ha separado el capítulo en psicofármacos de uso general en patologías psiquiátricas y fármacos de uso en drogodependencias, al entender que suponen aspectos muy diferenciales, debido al tipo de población en que se



prescriben. Además, y de acuerdo con esto, tanto en esta parte como a lo largo de todo el libro, los temas sobre fármacos usados en drogodependencias han sido desarrollados por psiquiatras que se dedican a la atención de estos pacientes en unidades destinadas exclusivamente a estas patologías. No se ha podido conseguir un análisis en profundidad respecto a todos los medicamentos, ya que es evidente que tampoco existen estudios controlados en la lactancia, y a lo que puede generalmente accederse, en la mayor parte de las ocasiones, es a comunicaciones aisladas de casos. También es verdad que los conocimientos actuales farmacocinéticos y farmacodinámicos de los psicofármacos permiten una mejor aproximación, siquiera teórica, al posible efecto negativo de los mismos sobre el lactante.

La tercera parte del estudio es la más específica respecto a los psicofármacos en sí mismos. Siguiendo un modelo común en todos ellos, hemos procurado adaptar cada fármaco, individualmente, a la clasificación oficial de la FDA americana, por entender que es la más extendida y aceptada respecto a estos temas; así como a la clasificación australiana (ADEC), de uso alternativo a la primera. Cuando esto no ha sido posible (por ejemplo, al no estar el fármaco comercializado en los EE. UU. o en Australia), se ha señalado la imposibilidad de clasificar el fármaco, al no encontrar ninguna indicación al respecto.

La cuarta parte del estudio se dedica a los aspectos éticos y legales del uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia. Dado que es un tema que escapa a la práctica habitual de la mayoría de los psiquiatras, dichos temas han sido desarrollados en su mayor parte por un jurista experto en temas sanitarios, junto a un psiquiatra especialista en temas éticos y legales. No queremos dejar pasar la ocasión de plantear el debate respecto a las cuestiones legales (aunque uno de los capítulos es una aportación monográfica sobre este tema), que suscitan el uso de psicofármacos en el embarazo, el parto y la lactancia. Resulta obvio que es más fácil persuadir a una paciente para que abandone los psicofármacos durante el embarazo, que convencerla para que siga tomándolos. Pero si el psiquiatra se decanta sistemáticamente por esta opción, dejará la enfermedad psiquiátrica a su libre evolución, con todas las consecuencias que esto pueda tener. Es posible que el clínico tenga la impresión de que esta actitud le protegerá respecto a una eventual demanda en caso de malformación, pero uno de los objetivos de este libro es precisamente cuestionar esa suposición. El riesgo global de los psicofármacos en el embarazo (malformativo, perinatal) y la lactancia es relativamente bajo, y la relación causa-efecto con la medicación es difícil de demostrar, por lo que, en principio, el riesgo de denuncia ha de ser igualmente bajo.



Por otra parte, 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 (psiquiatra, en este caso) y el paciente (la embarazada), para a partir de los conocimientos disponibles, facilitados por el primero, alcanzar un acuerdo respecto del programa terapéutico a seguir. 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.

En definitiva, si el psiquiatra teme que el uso de psicofármacos en el embarazo de lugar a problemas graves, y a una alta probabilidad de denuncia, 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.

En la quinta parte del trabajo hemos pretendido implicarnos, de una manera específica y práctica, sobre cuáles creemos que deberían ser los tratamientos de las principales enfermedades psiquiátricas durante el embarazo. Quizá sea la parte que ha resultado más difícil de realizar y la que ha precisado un mayor esfuerzo de homogenización por parte de todos los autores, pero también de la que estamos más satisfechos, porque, al menos, hemos señalado lo que nosotros creemos que debe intentarse hacer. Seguramente tendrá errores, y cuanto menos serán aspectos muy discutibles, pero hemos preferido implicarnos y señalar actuaciones pragmáticas, antes que recurrir al tópico de que lo mejor es no prescribir psicofármacos, salvo que sea indispensable. Como eso ya lo damos por sabido y supuesto, hemos querido indicar qué haríamos nosotros y cuáles son los psicofármacos más indicados en cada situación, de acuerdo a las revisiones efectuadas.

En último lugar, el estudio cuenta con un apéndice sobre las equivalencias entre los nombres químicos y comerciales de los psicofármacos existentes en nuestro país, con objeto de facilitar la lectura y la aplicación del mismo. Para ello, hemos cerrado la lista de psicofármacos existentes, de manera arbitraria, a fecha el 1 de octubre de 2007, porque en algún sitio había que poner el límite. Las indicaciones autorizadas y los nombres químicos y comerciales las hemos actualizado de otros trabajos previos (Pacheco y Medrano, 2005 y 2007).

Finalmente, queremos agradecer a los Laboratorios Almirall Prodesfarma la ayuda mostrada para la edición del texto, sin la cual nos hubiera resultado todo mucho más arduo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Abad FJ, Pons J, Micó M, et al. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta. FAP 2005;3:49-61.
2. ADEC. Australian Drug Evaluation Committee (1999). Prescribing medicines in pregnancy.
3. An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy. 4.º ed. Canberra: Government Publishing Service.
4. Altshuler LL, Cohen L, Szuba M, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. Am J Psychiatry 1996;153:592-606.
5. Altshuler LL, Hendrick V, Cohen L. Course of mood and anxiety disorders during pregnancy and the postpartum period. J Clin Psychiatry 1998;59:29-33.
6. Altshuler LL. Overview: the use of SSRIs in depressive disorders specific to women. J Clin Psychiatry 2002;63:3-8.
7. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. Pediatrics 2002;105:880-7.
8. Amor A, Vallejo J. Psicofármacos y embarazo. Psiq Biol 2000;7:70-5.
9. Benabarré A, Bernardo M, Arrufat F, Salva J. El manejo y el tratamiento de los trastornos mentales graves en la embarazada. Actas Luso-Esp. Neurol Psiquiatr 1998;26:187-200.
10. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk. 6.ª ed. Filadelfia: Williams & Wilkins; 2002.
11. Centro Andaluz de Información del Medicamento. También disponible en: www.easp.es/cadime
12. Cohen LS, Rosenbaum JF. Psychotropic drug using during pregnancy: weighing the risks. J Clin Psychiatry 1998;59:18-28.
13. Comas F, Puigventós F. Psicofármacos en el embarazo. Butlletí de la CFT del Hospital Son Dureta 18:6-9. También disponible en: www.sefh.es/privado/boletines/18.htm#B182 1996.
14. Escuela Andaluza de Salud Pública. Medicamentos y embarazo. CADIME. Monografía n.º 8. Boletín Terapéutico Andaluz. Escuela Andaluza de Salud Pública. 1995.
15. F.D.A. Products FDA Regulates. También disponible en: www.fda.gov/.
16. Fernández L. Trastornos psiquiátricos en el embarazo y el puerperio. Revista Argentina de Psicofarmacología 1996;3:18-25.
17. Fisterra. Atención Primaria en la Red. También disponible en: www.fisterra.com/material/medicamentos/enlaweb.asp.
18. García L, Cardona X, Cuesta L, Delgado L, Grau M, Lasheras MG, et al. Recomendamos terapéuticas en el embarazo, el postparto y la lactancia. En Soler-Insa PA, Gascón



- J y eds. Recomendaciones Terapéuticas en los Trastornos Mentales. Barcelona: Ars Médica; 2005. p. 447-96.
19. González M, Mínguez L, González E. Embarazo y Psicofármacos: Un embarazoso dilema. *Informaciones Psiquiátricas*; 159. También disponible en: www.revistahospitalarias.org/info_2000/01_159_07.htm 2000.
 20. Hedegaard M, Henriksen TB, Sabroe S, Secher NJ. The relationship between psychological distress during pregnancy and birth weight for gestational age. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1996;75:32-9.
 21. Kohen D. Psychotropic medication in pregnancy. *Advances in Psychiatric Treatment* 2004;10:59-66.
 22. Korebrits C, Ramírez M, Watson L, Brinkman E, Bocking AD, Challis JR. Maternal corticotropin-releasing hormone is increased with impending preterm birth. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1585-91.
 23. Kulkarni J, McCauley-Elsom K, Marston N, Gilbert H, Gurvich C, de Castella A, et al. Preliminary findings from the National Register of Antipsychotic Medication in Pregnancy. *Aust N Z J Psychiatry* 2008;42:38-44.
 24. Kuper El. Psicofármacos en embarazo, parto y lactancia: Un desafío en la práctica cotidiana. Argentina. Standard Copyright License. www.lulu.com 2007.
 25. Hansen WF, Yankowitz J. Pharmacologic therapy for medical disorders during pregnancy. Recommending medications during pregnancy: an evidenced-based approach. *Clin Obstet Gynecol* 2002;45:136-52.
 26. Lou HC, Hansen D, Nordentoft M, Pryds O, Jensen F, Nim J, et al. Prenatal stressors of human life affect fetal brain development. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:826-32.
 27. Martínez-Frías ML. Utilidad de los registros de malformaciones congénitas para la evaluación del efecto de los fármacos durante el embarazo: Experiencia del estudio colaborativo español de malformaciones congénitas (ECEMC);206.p.61-4. En: Libro de Resúmenes de las VI Jornadas de Farmacovigilancia: Hacia la prevención del riesgo. Madrid: Edit. Comunidad de Madrid y Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
 28. Massana J. Psicofármacos y embarazo. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 2000;27:331-8.
 29. 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.
 30. Meijer A. Child psychiatric sequelae of maternal war stress. *Acta Psychiatr Scand* 1985;72:505-11.
 31. Morgado B. Generalidades sobre el uso de psicofármacos durante el embarazo. Disponible en: http://e2salud.juntaextremadura.net/bibliotecas/hic/sesiones_clinicas/generalidades_psi-cofarmacos_embarazo.pdf 2006.



32. Nelly RH, Zatzick DF, Anders TF. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for in obstetrics. *Am J Psychiatry* 2001;158:213-19.
33. Newport DJ, Fisher A, Graybeal S, Store Z. Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia. En: AF Schatzberg y CB Nemeroff, editores. *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona: Masson; 2006. p1237-77.
34. Pacheco L, Aragües E, Aragües M, Malo P, Prieto M, Etxebeste M. Estudio de un grupo de mujeres embarazadas en tratamiento con psicofármacos durante la gestación. Póster. VI Congreso Nacional de Psiquiatría. *Psiquiatr Biol* 2002;9:29.
35. Pacheco L, Medrano J. Guía para el uso autorizado de psicofármacos en España 2005. Barcelona: Glosa; 2005.
36. Pacheco L, Medrano J. *Psicofarmacología aplicada en Atención Primaria*. Barcelona: Glosa; 2007.
37. Padín JJ. Utilización de psicofármacos en la gestación. En: M Lozano y JA Ramos, eds. *Utilización de psicofármacos en psiquiatría de enlace*. Barcelona: Masson; 2002. p. 51-75.
38. Perinatology.com. Drugs in pregnancy and breastfeeding. Disponible en: www.perinatology.com/exposures/druglist.htm.
39. Pozo P, Tello JF. Utilización de psicofármacos en el embarazo. *FMC* 2004;11:142-6.
40. Sthal SM. *Essential Psychopharmacology: the prescriber's guide*. Revised and update edition. New York: Cambridge University Press; 2006.
41. Taylor EH. Suicidio y Trastornos bipolares. Estudio de un caso. En: EH Taylor ed. *Atlas de Trastornos bipolares*. Londres: Taylor&Francis Group; 2007. p59-71.
42. Vedia C. *Guía de fármacos en el embarazo y la lactancia*. 3.ª Ed. Barcelona: Mayo; 2006.
43. Vila G, Álvarez S. Guía de actuación farmacéutica en la gestante. I Premio de Atención Farmacéutica de Correo Farmacéutico y la Fundación AstraZeneca. Disponible en: www.correofarmacaceutico.com/documentos/protembar050104.pdf 2003.
44. Weissman MM, Olfson M. Depression in women: Implications for health care research. *Science* 1995;269:799-801.
45. Wikinski S. Tratamiento farmacológico de la enfermedad psiquiátrica durante el embarazo: riesgos fetales y cambios farmacocinéticos. *Revista Argentina de Farmacología Clínica y Farmacoepidemiología* 1998;5:74-80.
46. Yoldas Z, Iscan A, Yoldas T, Ermete L, Akyürek C. A woman who did her own cesarean section. *Lancet* 1996;348:135.
47. Zorrilla I, Uribe F, López P. Trastorno bipolar en poblaciones especiales: embarazo y lactancia. En: M Gutiérrez, J Ecurra y A González-Pinto, eds. *Posibilidades terapéuticas y límites en psiquiatría*. Madrid: Aula Médica ediciones 2007;303-17.



2. Fisiología y farmacología básica del embarazo y la lactancia

EMBARAZO

TERATOGÉNESIS

La palabra «teratogénesis» procede del griego *teratós*, que significa «monstruo». Inicialmente, se refería a las malformaciones macroscópicas constatables en el producto de la gestación, pero posteriormente la idea se ha ampliado para incluir otras anomalías menos aparentes o diferidas, como el retraso del crecimiento o la muerte intraútero, las alteraciones emocionales, conductuales o intelectivas de aparición tardía y, en general, todas las deficiencias funcionales que pueden no ser perceptibles en el momento del nacimiento, pero que tienen su origen en un teratógeno que actuó en la vida intrauterina. Los teratógenos son los agentes químicos, físicos, infecciosos o nutricionales que durante el periodo embrionario o fetal pueden desencadenar teratogénesis. Entre estos agentes, evidentemente, se encuentran los fármacos.

El efecto sobre el embrión y el feto de los fármacos administrados a la madre depende de varios factores (tabla 2.1). En primer lugar, por supuesto, el fármaco como agente potencialmente teratógeno, conocido o no. Existe una relación entre la dosis del fármaco (o su concentración y el efecto) aceptándose que existe un umbral por debajo del cual no se producirían consecuencias en el bebé. Algunos fármacos son teratógenos para algunas especies, y no para otras (el caso clásico es la talidomida), lo que justifica que la clasificación al efecto de la FDA no dé por supuesto que la seguridad o toxicidad en animales deba tener su paralelismo en la especie humana. La causa de esta especificidad se supone relacionada con factores farmacocinéticos, receptoriales o incluso ambientales.

Otro elemento a considerar es el momento del desarrollo intrauterino en que se administre el producto, ya que la susceptibilidad a la acción de los teratógenos no es constante a lo



largo del embarazo. Continuando con los factores que participan en la teratogenia farmacológica, el embarazo produce cambios fisiológicos que modifican la farmacocinética. La teratogenia puede ser indirecta y vinculada a la acción del fármaco sobre la madre. Por otra parte, las características químicas del fármaco determinan la medida en que atraviesa el saco vitelino o la placenta. Los productos de gran peso molecular no atraviesan la placenta y los que no alcanzan concentraciones plasmáticas importantes en la madre pasan con más dificultad a la circulación fetal. Una vez ha traspasado estas barreras, el fármaco será distribuido, metabolizado y excretado por el feto, pasando al líquido amniótico y pudiendo ser nuevamente incorporado por absorción digestiva, por lo que un último factor a considerar sería la farmacocinética en el feto.




Tabla 2.I. Factores que influyen en el efecto teratogéno de los fármacos

Fármaco: Dosis Especie
Momento del desarrollo intrauterino
Factores ligados a la madre: Cinética Toxicidad
Filtro placentario
Cinética fetal

TERATOGÉNESIS Y PERIODOS DEL EMBARAZO

En general, se asume que los fármacos son más peligrosos en el primer trimestre y en el periodo embrionario (primeras ocho semanas de la gestación), pero el riesgo de teratogenicidad, en el sentido amplio al que hemos aludido, se mantiene durante todo el embarazo.

- En el periodo previo a la implantación (en torno al quinto y al octavo día posconcepción) no existe una diferenciación de los órganos o las estructuras que los generarán. El riesgo malformativo se considera escaso, ya que las células son pluripotenciales y en caso de que alguna se viera afectada, podría ser sustituida por otra. Por

otra parte, se trata de una fase silente, en la que la mujer desconoce que se encuentra embarazada y donde se asume que rige una ley de «todo o nada», de manera que, o bien el embrión se ve totalmente destruido, o bien el embrión sobrevive y se implanta para seguir su desarrollo. En otros términos, es un periodo en el que puede incluso no ser posible discernir si un agente es teratógeno o no.

- La organogénesis se extiende aproximadamente desde el día 20 hasta el 70 después de la última regla, lo que equivale a decir que una parte de esta fase tiene lugar antes de que la mujer conozca que está embarazada (por ejemplo, el tubo neural se cierra antes de que pueda obtenerse un test positivo). Es el periodo de máxima susceptibilidad malformativa. Las células embrionarias no son ya pluripotenciales, por lo que las alteraciones en una línea u órgano no pueden ser subsanadas por otras células. La teratogénesis ligada al efecto de fármacos en este periodo es amplia y engloba malformaciones, retraso del crecimiento y abortos precoces. En este último caso podría incluso suceder que no se identifique el efecto deletéreo del fármaco.
- 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 excluye la posibilidad de que aparezcan anomalías funcionales.
- Por último, en los dos últimos meses del embarazo, el riesgo malformativo es escaso, pero pueden aparecer problemas funcionales, como la hipertensión pulmonar descrita con ISRS.
- Tras el nacimiento, pueden objetivarse tanto fenómenos inmediatos y reversibles, (síndrome de abstinencia a benzodiazepinas, síndrome de discontinuación de anti-depresivos), como otros de presentación más tardía, entre los que figuran las anomalías del desarrollo psicomotor, que se asocian a la exposición intraútero a algunos antiepilépticos.

EMBARAZO Y FARMACOCINÉTICA

El embarazo implica importantes cambios fisiológicos en la madre con repercusiones farmacocinéticas (Dawes y Chowienczyk, 2001; Frederiksen, 2001; Vickers y Brackley, 2001; Girling, 2004; Johns et al., 2006). La progesterona produce un enlentecimiento del vaciado gástrico y de la motilidad intestinal que pueden ralentizar o reducir la **absorción** de los fármacos que se administran por vía oral, con aumento del $T_{m\acute{a}x}$ y reducción de la $C_{m\acute{a}x}$, aunque las variaciones que estos cambios producen en la biodisponibilidad son mínimas. El incremento de la producción del moco gástrico, mediado también por la progesterona, fomenta la ionización de los ácidos débiles dificultando su absorción, si bien este fenómeno sólo tendría importancia en fármacos que se to-



men de forma esporádica. Mediados también por la progesterona, la emesis y el reflujo de las primeras semanas del embarazo, pueden condicionar la absorción digestiva de muchos fármacos o incluso determinar que se prescindiera de otros que, como los antidepresivos ISRS, podrían potenciar la náusea o el vómito. El hipermetabolismo que tiene lugar durante el embarazo puede exagerar el fenómeno de primer paso hepático y reducir la fracción activa de determinados productos. En conjunto, y en resumen, los cambios fisiológicos en el aparato digestivo pueden reducir la absorción de fármacos administrados por vía oral, aunque por lo general, sin una gran trascendencia. Los fármacos que se administren por vía intramuscular, en cambio, se absorberán más rápidamente, debido a la vasodilatación gravídica.

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 (intravascular), mientras que los lipofílicos tienen una distribución tisular más amplia. El Volumen de Distribución (V_D) 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 V_D muy superior al de los compuestos hidrosolubles o con alto grado de unión a proteínas plasmáticas.

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 cardíaco. 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, al que se une 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 cuatro kg. Desde el punto de vista farmacocinético, el incremento de la volemia se traduce en un aumento del V_D de los fármacos hidrofílicos, con una dilución aparente que se refleja en una menor $C_{máx}$. A su vez, la menor concentración de albúmina acarrea un incremento de la fracción libre de los fármacos por la mencionada. Por último, el aumento del tejido adiposo hace que sea mayor también el V_D de los fármacos lipofílicos. Por lo general, estos cambios no suelen tener gran trascendencia clínica.



El **metabolismo** hepático está globalmente acelerado durante el embarazo, por estímulo estrogénico, aunque el efecto hormonal sobre los distintos isoenzimas del citocromo P450, vía de transformación de muchos fármacos, es variado. La actividad del 1A2 está reducida, lo que puede dar lugar a una potenciación de la acción de fármacos que, como la olanzapina, son metabolizados por este isoenzima. En cambio, aumenta la del 3A4, lo que podría reducir la efectividad de los muchos psicofármacos en cuyo metabolismo participa. Por otra parte, la tendencia a la colestasis reduce la excreción biliar de los fármacos conjugados.

El flujo sanguíneo renal aumenta desde fases tempranas del embarazo, llegando a alcanzar incrementos de hasta el 60-80%. 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.

TERATOGENIA Y TOXICIDAD EN LA MADRE

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

INTERCAMBIO MATERNOFETAL Y FARMACOCINÉTICA EN EL FETO

La placenta es un órgano mixto, de origen embrionario y materno, que empieza a formarse en la segunda semana de vida intrauterina y adquiere su forma definitiva aproximadamente en el tercer mes. En la especie humana su estructura hemocorial (o discoidal), hace que el tejido embrionario penetre en el endometrio hasta contactar con la sangre materna. La placenta permite el intercambio de sustancias y gases, de modo que garantiza la respiración, nutrición y excreción del feto. Al mismo tiempo, es un órgano endocrino que sintetiza la gonadotropina coriónica humana, que aparece en el 5.º o 6.º día de gestación (secretada entonces por el sincitiotrofoblasto) y promueve la secreción de progesterona, estrógenos, testosterona y FSH. Asimismo, la placenta produce lactógeno placentario humano (o somatomamotropina coriónica humana), vinculada, entre otros procesos, a la mamogénesis y lactogénesis (ver más adelante), así como estrógenos y progestágenos.



La placenta actúa como una barrera lipídica que impide el paso hacia el feto de células maternas o bacterias. Sin embargo, sí puede ser traspasada por virus que la atacan, como el VIH (lo que explica la transmisión vertical de la infección durante el embarazo). También la atraviesan productos de un peso bajo molecular y anticuerpos tipo IgG.

El principal factor limitador del paso de fármacos a través de la placenta es el flujo placentario, que alcanza los 500 ml/minuto. Los fármacos atraviesan la membrana placentaria por difusión pasiva. Los productos lipofílicos y los no ionizados pasan al feto con más facilidad, mientras que los que tienen una fracción libre muy baja por estar mayoritariamente unidos a las proteínas plasmáticas pasarán en cantidades muy pequeñas, al igual que los fármacos (o sustancias de empleo farmacológico, como la insulina) de elevado peso molecular.

La unión del fármaco a las proteínas plasmáticas es menor en el feto que en la madre, por lo que la fracción libre será algo superior. La inmadurez de la barrera hematoencefálica fetal hace que algunos productos resulten especialmente tóxicos para el sistema nervioso central.

El hígado fetal desarrolla procesos oxidativos a partir de la octava semana de vida intrauterina, aunque de forma incompleta por inmadurez funcional. Por otra parte, como el 50% de la circulación fetoplacentaria no pasa por el hígado (vena umbilical), sólo se metaboliza una parte de los fármacos, que se transforma en moléculas más hidrosolubles, característica que dificulta su retorno a la circulación materna a través de la placenta. De esta manera, los productos del metabolismo, muchos de ellos activos, tienden a acumularse en compartimiento fetal. La excreción urinaria deriva al metabolito hidrosoluble hacia el líquido amniótico, de donde se reincorpora al feto por deglución. Otro fenómeno que interviene en el acúmulo de fármacos en el compartimiento fetal es el llamado «atrapamiento iónico», en virtud del cual el pH ligeramente más bajo de la sangre fetal hace que las bases débiles se ionicen y no atraviesen la placenta de vuelta hacia la circulación materna.

LACTANCIA

ANATOMÍA DE LA MAMA

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 siste-



ma de sustentación. 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. Estructuralmente, la mama está integrada por entre 15 y 20 lóbulos compuestos de alvéolos que drenan a conductos, los cuales a su vez forman conductos mayores y galactóforos, que drenan al pezón. Clásicamente, se definían en los conductos unos senos lactíferos que actuaban como reservorios mamarios pero, en estudios mediante ultrasonografía, se ha puesto de manifiesto que la dilatación ductal identificada en su momento como una estructura estable (senos) es funcional y se produce en la eyección, lo que significa que los conductos realizan una función meramente de transporte y no de almacenamiento de leche (Cregan y Hartmann, 1999).

SÍNTESIS DE LA LECHE

Se distinguen varias fases de diferenciación y desarrollo de la mama a lo largo del embarazo y la lactancia, que entrañan diferencias no sólo morfológicas, sino también funcionales (Jones y Spencer, 2007). Al comienzo de la gestación, tiene lugar la **mamogénesis**, durante la cual proliferan los alvéolos mamarios. Hacia la mitad del embarazo, comienza la **lactogénesis I**, que implica la preparación de la glándula para la producción y secreción de leche. Las células alveolares sintetizan lactosa, que pasa a la sangre y se elimina por vía renal, por lo que el aumento de lactosa urinaria durante el embarazo (detectable a partir de la 15.^a a 20.^a semana) es un indicador de la preparación de la mama (Cox et al., 1999). El incremento de la lactosa urinaria se correlaciona con los niveles de prolactina, lo que sugiere que esta hormona desempeña una función estimuladora o potenciadora del desarrollo de galactocitos durante el embarazo.

Tras el nacimiento, sobreviene la segunda fase (**lactogénesis II**), desencadenada por el fuerte descenso de la progesterona, estrógeno y lactógeno placentario (somatomatotropina coriónica), que supone la expulsión de la placenta. Al tiempo, se mantienen muy elevados los niveles de prolactina, lo que favorece una brusca y copiosa producción láctea tras 30-40 horas del nacimiento del bebé (en otros mamíferos la producción de leche es inmediata al parto).

A lo largo de los cinco primeros días se produce una leche de características especiales, el calostro, cuya composición varía (la concentración de sodio es mayor al principio, para decaer después, mientras que la de lactosa aumenta progresivamente). Transcurrido este periodo, el calostro, especialmente rico en inmunoglobulina A, lactoferrina



y oligosacáridos (con función defensiva), es sustituido por la leche. Todos estos fenómenos tienen un control básicamente hormonal, mediado por la prolactina.

Posteriormente, en la **lactogénesis III** o **galactopoyesis**, el control de la producción es autocrino, de modo que la secreción de leche está determinada por el vaciado de la mama. Durante esta fase, los niveles de prolactina van reduciéndose paulatinamente y se estabilizan en cantidades no muy superiores a las de la época previa al embarazo (Kent et al., 1999). En esta fase, desempeña un factor muy importante el Factor Inhibidor de la Lactancia (*Feedback Inhibitor Lactation* [FIL]), una proteína presente en la leche, capaz de inhibir la síntesis de proteínas en la célula del alvéolo mamario, que actúa sobre el aparato de Golgi, al tiempo que reduce la entrada de prolactina a las células secretoras. Cuando se acumula la leche, y con ella el FIL, se reduce la producción. La capacidad de almacenamiento entre tomas no es constante y no sólo varía entre mujeres, sino que incluso difiere entre ambas mamas. Ni el volumen de producción ni la capacidad de almacenamiento deben tomarse como indicadores de la calidad de la alimentación que recibe el lactante, ya que únicamente dan idea de la frecuencia de tomas necesarias para mantener la ingesta diaria del lactante, que se calcula en torno a 150 ml/kg/día de leche.

Si se mantiene la lactancia, a medida que transcurre el tiempo se reduce el tamaño de la mama, sin que ello se correlacione con una disminución de la producción de leche. Sin embargo, si la lactancia se dilata durante mucho tiempo, el volumen producido termina disminuyendo desde unos 450 g/d a los 6 meses, a 109 g/d a los 18 (Neville et al., 1996).

El control de la eyección es neuroendocrino. La succión estimula terminales nerviosos de la areola y el pezón, que transmiten el impulso a la hipófisis posterior, que a su vez libera oxitocina al torrente sanguíneo. Esta hormona estimula células mamarias mioepiteliales, consiguiendo la liberación de leche de alvéolos a conductos y de ahí al pezón.

El cese de la lactancia, ya sea inducido farmacológicamente o por cese de la succión (con acúmulo de leche y de FIL), produce una rápida regresión del tejido mamario, disminuyéndose drásticamente la secreción hasta su cese total en la fase de **involución**.

FÁRMACOS EN LA LECHE Y EN EL LACTANTE

El paso de los fármacos a la leche y sus efectos en el lactante a través de la membrana hematomamaria depende de diversos factores (Cox et al., 1996; Jones y Spencer, 2007;



Lawrence y Schaefer, 2007). El más relevante es la concentración alcanzada en el plasma materno, y varía a lo largo del periodo de lactancia. En los primeros días, la barrera es más permeable, por lo que los fármacos pueden traspasarla con mayor facilidad. Las características farmacológicas del producto determinan la cantidad que pasa a la leche y la concentración que alcanza. Por otra parte, puesto que el pH de la leche es ligeramente más ácido que el de la sangre, los fármacos que sean bases débiles pasarán más rápidamente a la leche y tenderán a acumularse en la misma por un fenómeno de atrapamiento iónico. La variabilidad de la composición de la leche en los diferentes momentos de la lactancia e incluso dentro de las tomas, influye también en el paso de fármacos. Así, por ejemplo, el calostro contiene menos grasa que la leche definitiva, mientras en esta última, al final de la toma el contenido lipídico es mayor y, por lo tanto, también será mayor en ella la concentración de fármacos liposolubles.

El mecanismo más habitual de transferencia de los fármacos a la leche es la difusión simple, pero también pueden atravesar la barrera mediante difusión mediada por transportador, transporte activo, pinocitosis y pinocitosis inversa (Lawrence y Schaefer, 2007). El Cociente Leche-Plasma (CLP) refleja la capacidad de los fármacos libres de traspasar la barrera hematomamaria y, por lo tanto, pasar a la sangre y llegar al bebé. El CLP de los fármacos muy liposolubles es de 1, lo que implica que pueden alcanzar concentraciones similares a las del plasma. Igual sucede con los productos hidrosolubles y de bajo peso molecular y los ácidos y bases débiles. Los productos con un alto V_D , o que se unen en una proporción elevada a las proteínas plasmáticas, apenas pasan a la leche, mientras que los de bajo V_D o escasa unión a proteínas pasan con mayor facilidad.

El CLP es un parámetro potencialmente engañoso, ya que no aporta información sobre la dosis o la concentración del fármaco en la madre. 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 (Begg, 1996; Hale, 2004; Lawrence y Schaefer, 2007).

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 mayor parte de los fármacos no superan una DRP del 4%, por lo que pueden conside-



rarse, por lo general, seguros. Algunos autores apuntan que determinados fármacos también pueden ser seguros con DRP por encima del 10% (Bennett, 1996).

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 ($C_{m\acute{a}x.}$ elevada y $T_{m\acute{a}x.}$ reducido) pueden alcanzar concentraciones muy altas en plasma y consiguientemente en la leche, pudiendo producir toxicidad, aunque la DRP total se mantenga baja. En estos casos, se recomienda dar la toma antes de ingerir el producto (Lawrence y Schaefer, 2007).

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 bebé 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 (Begg, 1996). La capacidad de aclaramiento del lactante varía en función de su edad y desarrollo (Begg, 2000) (tabla 2.II).

Tabla 2.II. Porcentaje aproximado de aclaramiento en función de la edad (basado en Begg, 2000)

EDAD POSCONCEPCIÓN EN SEMANAS	% ACLARAMIENTO EN RELACIÓN CON ADULTOS
24-28	5
28-34	10
34-40	33
40-44	50
44-68	66
>68	100



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 (Begg, 1996).

CONCLUSIONES

El enfoque farmacológico del tratamiento de gran parte de los problemas de salud mental hace posible que muchas mujeres estén tomando medicación en el momento en que quedan embarazadas. Además, para cuando puede confirmarse el embarazo, pasada una semana de retraso de la menstruación, el embrión ya se encuentra en un estado avanzado, con el tubo neural cerrado, lo que exige que las mujeres en edad fértil que sigan un tratamiento psicofarmacológico aborden con el médico las posibles medidas contraceptivas o, si todavía desean un embarazo manteniendo el tratamiento, conozcan debidamente los pros y los contras del mismo en relación con el embarazo, o puedan decidir con el prescriptor una alternativa más segura y de menor riesgo teratogénico.

Las evidentes cualidades y ventajas de la lactancia materna deben armonizarse con la respuesta farmacológica a los trastornos psiquiátricos que pueda padecer la madre. Los factores que rigen el paso de fármacos a la leche se conocen bien y permiten formular predicciones a partir de las características farmacológicas de cada producto. La amplia variedad de psicofármacos existente en la actualidad permite la posibilidad de hermanar la lactancia con un tratamiento adecuado para la madre.



BIBLIOGRAFÍA

1. Begg EJ. Determinants of drug transfer into human milk. *Drugs and Human Lactation*. 2ª ed. Amsterdam: Elsevier; 1996.
2. Begg EJ. *Clinical Pharmacology Essentials. The Principles Behind the Prescribing Process*. Auckland: Adis International; 2000.
3. Bennett PN. Use of the monographs on drugs. *Drugs and Human Lactation*. 2ª ed. Amsterdam: Elsevier; 1996.
4. Cox DB, Owens RA, Hartmann PE. Blood and milk prolactin and the rate of milk synthesis in women. *Exp Physiol* 1996;81:1007-20.
5. Cox DB, Kent JC, Casey TM, Owens RA, Hartmann PE. Breast growth and urinary excretion of lactose during human pregnancy and early lactation: Endocrine relationships. *Exp Physiol* 1999;84:421-34.
6. Cregan MD, Hartmann PE. Computerized breast measurement from conception to weaning: clinical implications. *J Hum Lact* 1999;15:89-96.
7. Dawes M, Chowienczyk PJ. Pharmacokinetics in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2001;15:819-26.
8. Frederiksen MC. Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. *Semin Neonatol* 2001;25:120-23.
9. Girling JC. Physiology of pregnancy. *Anaesth Intensive Care Med* 2004;5:215-18.
10. Hale TW. Maternal medications during breastfeeding. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:696-711.
11. Kent JC, Mitoulas L, Cox DB, Owens RA, Hartmann PE. Breast volume and milk production during extended lactation in women. *Exp Physiol* 1999;84:435-47.
12. Johns J, Jauniaux E, Burton G. Factors affecting the early embryonic environment. *Rev Gynaecol Perinat Pract* 2006;6:199-210.
13. Jones E, Spencer SA. The physiology of lactation. *Paediatr Child Health* 2007;17:244-8.
14. Lawrence R, Schaefer C. General commentary on drug therapy and drug risk during lactation. En Schaefer CE, Peters PW, Schaefer CE eds: *Drugs During Pregnancy and Lactation*, London: Elsevier; 2007; p 609-20.
15. Millar RK, Peters PW, Schaefer CE. General commentary on drug therapy and drug risks in pregnancy. En Schaefer CE, Peters PW, Schaefer CE eds.: *Drugs During Pregnancy and Lactation*, London: Elsevier; 2007. p. 1-26.
16. Neville MC, Walsh CT. Effects of drug on milk secretion and composition. *Drugs and Human Lactation*. 2ª ed. Amsterdam: Elsevier; 1996.
17. Vickers M, Brackley K. Drugs in pregnancy. *Curr Obstet Gynaecol* 2002;12:131-7.



3. Uso de ansiolíticos e hipnóticos en el embarazo

INTRODUCCIÓN

Suele ser habitual la recomendación de evitar sistemáticamente el uso de ansiolíticos e hipnóticos Benzodiazepínicos (BZD) durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre del mismo y el periodo alrededor del parto. En el primer caso, fundamentalmente por el riesgo de malformaciones congénitas y, en el segundo, por el riesgo de presentación de diversos síndromes perinatales. Es un tema sobre el cual no se ha conseguido aún un consenso científicamente unánime. Detrás de ello está, como en casi todos los estudios sobre fármacos y embarazo, la ausencia de homogeneidad en la metodología y los datos publicados, junto a la imposibilidad ética de realizar diseños adecuados en la población de madres embarazadas. Pero no por ello se trata de negar, sistemáticamente, el uso de BZD en las embarazadas. Ya hemos insistido en la introducción sobre las consecuencias imprevisibles de dejar evolucionar una enfermedad mental durante el embarazo a su libre evolución, y hoy en día es conocido que una ansiedad materna aguda puede tener importantes repercusiones sobre el feto y que, al margen de las alteraciones conductuales fetales observadas en el momento del parto, la exposición fetal a una alta ansiedad materna ha sido asociada con retardo en el desarrollo mental y un incremento del riesgo de desarrollar problemas conductuales y emocionales, al margen de un mayor riesgo para la madre de presentar síntomas depresivos posparto (Raphael et al., 2008). Finalmente, merece recordar que cuando a una embarazada que está tomando medicación psicotrópica se le aconseja suprimir la misma, no disminuimos con ello, de manera global, el riesgo para el feto, sino que simplemente minimizamos el riesgo de la exposición a psicotropos, pero a cambio del riesgo que conlleva la exposición, directa e indirecta, a la enfermedad materna no tratada (Newport et al., 2006).





TERATOGENICIDAD

Respecto al primer planteamiento, es decir, el uso de BZD en el embarazo y la subsiguiente teratogenicidad, los datos actuales parecen indicar que la importancia cuantitativa del riesgo ha sido, históricamente, exagerada. De acuerdo con varios autores (Benabarre et al., 1998; Amor y Vallejo, 2000; González et al., 2000), y especialmente desde los metaanálisis de Altshuler et al., quienes en 1996 revisaron catorce trabajos anglosajones específicos sobre embarazo y BZD, publicados entre 1966 y 1995 (Altshuler et al., 1996), la exposición prenatal a BZD se acompaña de un riesgo de hendidura oral en el feto. 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 BZD, al 7/1000 (0,7%) en las madres que sí las consumieron. Es decir, el incremento de riesgo es estadísticamente significativo, pero clínicamente muy bajo. En esta ya clásica revisión (Altshuler et al., 1996), 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 BZD estudiada, las dosis de las mismas, la heterogeneidad de las madres y el tiempo de exposición fetal a los fármacos. Y sólo en cuatro estudios, de los catorce analizados, encuentran una metodología similar.

Por el contrario, otros trabajos que revisan más de 1.300 embarazos sobre la exposición al alprazolam durante el primer trimestre no encontraron un exceso de hendiduras orales, ni otras malformaciones en el feto (Newport et al., 2006). Y respecto a este fármaco, en concreto, la base de datos sobre este tema de la empresa fabricante del alprazolam entre 1991 y 1999, basada en el sistema de informes voluntarios sobre la exposición del alprazolam durante la gestación, no encuentra diferencias significativas respecto a los resultados de embarazos sin exposición a BZD (Stowe et al., 2000).

En la misma línea, pero de aparición más reciente, un excelente trabajo de casos/controles de Eros et al., 2002, concluye que no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la tasa de exposición prenatal a diversas BZD, entre más de 38.000 lactantes con malformaciones congénitas y más de 23.000 lactantes control sin ellas.



Otros autores (Fernández et al., 1998) señalan que el aumento de riesgo de malformaciones es 3,7 mayor si el diazepam se asocia a consumo de tabaco, respecto al consumo de tabaco sin diazepam; pero también hay otros (Iqbal et al., 2002) que, tras un metaanálisis de publicaciones anglosajonas sobre el tema entre 1996 y 2000, concluyen que el uso de diazepam y clordiazepóxido en el embarazo parece seguro, recomendando mayor prudencia para el uso de clonazepam, lorazepam y alprazolam. No obstante, debe tenerse en cuenta que, aunque estos autores encuentran una mayor casuística del diazepam respecto a otras BZD, y por ello pueden obtener conclusiones más extensas respecto a este fármaco, esto puede deberse, como señalan ellos mismos, a que esta BZD fue la más prescrita en el mundo hasta el principio de los años ochenta, y la prudencia respecto al uso de otras BZD podría tener más que ver con la menor casuística de uso de éstas. En todo caso, conviene recordar que, siempre que los datos provienen de un metaanálisis (últimamente tan de moda) respecto a psicofármacos y embarazo, debe tenerse en cuenta que resulta muy difícil homogeneizar las poblaciones estudiadas en cuanto a situación basal de las madres (enfermedades previas, consumo de tóxicos, años en el momento del embarazo, etc.), tiempo de exposición a los psicofármacos, dosis de los mismos, etc., por lo que las conclusiones obtenidas deben exponerse con mucha precaución. Parece que hoy en día el principio activo sobre el que se dispone de mayor experiencia en estos temas sigue siendo el diazepam, pero los datos actuales indicarían que no sería la BZD de primera elección (Kuper et al., 2007).

Por otro lado, los estudios de farmacocinética en las embarazadas muestran que las BZD atraviesan la placenta, y que algunas de ellas pueden acumularse en el feto tras la administración prolongada a la madre. Sin embargo, dentro de las diversas BZD, 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 et al., 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 BZD, lo que hace pensar en dicho fármaco como una de las BZD de primera elección durante la gestación. Sin embargo, la eliminación neonatal de dicho producto parece ser especialmente lenta, aunque hay otras BZD más lentas aún, encontrándose concentraciones hasta varios días después del parto. Esto sugeriría evitar dicha BZD en los días previos al parto (Whitelaw et al., 1981). Por otro lado, el menor paso hepático del lorazepam, res-



pecto a otras benzodiazepinas, sería otro argumento para considerarla como de primera elección en el embarazo, ya que el metabolismo hepático se altera durante el embarazo (Cabañas et al., 2002). Sin embargo, el uso de dicho fármaco también ha sido relacionado con malformaciones como atresia anal (Iqbal et al., 2002; Grover et al., 2006). Pero, por el contrario, en un estudio llevado a cabo sobre 53 lactantes, cuyas madres había 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, sí hubo más problemas respecto a las madres que recibieron lorazepam IV a dosis mayores (Whitelaw et al., 1981). Finalmente, cabe señalar que autores con gran experiencia en el campo que nos ocupa (Kuper et al., 2007) consideran que el lorazepam sería la BZD de elección, ya que se asocia a menor concentración placentaria que el diazepam, no tiene metabolitos activos, su potencia es alta y tiene una buena absorción. De la misma opinión es la American Academy of Pediatrics, 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 sí se han descrito con alprazolam (American Academy of Pediatrics, 2000).

Otros autores abogan por el uso del clonazepam, como la primera BZD de elección en la gestación, de tener que usarse alguna (Amor y Vallejo, 2000; Stowe et al., 2000; Newport et al., 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 para dosis entre 0,5-3 mg/día, y apareciendo el riesgo de la misma a partir de 5 mg/día (Fernández et al., 1998). Por otro lado, en trabajos que realizaron un seguimiento a 27 mujeres expuestas al clonazepam durante el embarazo, no se apreció ninguna anomalía congénita ni síndrome de abstinencia fetal con el uso exclusivo del clonazepam, aunque sí un caso problemático cuando esta BZD se asoció a la imipramina (Weinstock et al., 2001). Sin embargo, también hay trabajos que relacionan a este producto con malformaciones fetales, tales como cardiopatía congénita y defecto del septo ventral (Grover et al., 2006); aunque los mismos autores señalan que, en la mayor parte de los casos, el clonazepam había sido usado junto con otros antie-



pilépticos, 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 del 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 síntomas de la ansiedad. Esto obligaría, en buena praxis, a solicitar el consentimiento informado, como ya hemos señalado en otra publicación (Pacheco y Medrano, 2005). Sin embargo, en una decisión tan crucial como es el medicar a una embarazada, generalmente no se puede perder mucho tiempo con trámites administrativos de este tipo, al margen de que quizá sería una situación que generase un plus añadido de angustia a la paciente y a sus familiares.

Lo que sí parece evidente es que hay BZD que no deberían usarse nunca en la gestación, debido a los efectos secundarios que se han observado sobre los fetos, y a que el riesgo de uso supera claramente el beneficio, lo que ha motivado que reciban la categoría «X» en la clasificación americana de la FDA. Ente ellas están el estazolam y el temazepam (no comercializados en España), así como el flurazepam, el quazepam y el triazolam (Mazaira, 2005; Newport et al., 2006).

Finalmente, también debe señalarse que se ha sugerido el uso de psicofármacos no benzodiazepínicos, tales como la buspirona (en el caso de los ansiolíticos) o el zolpidem y el zaleplon (como hipnóticos), en cuanto a alternativas a uso de BZD en el embarazo. Sin embargo, parece que no hay suficiente información aún al respecto (Newport et al., 2006). En todo caso, nos parece difícil que ciertos trastornos, como las crisis de pánico en una embarazada mejoren razonablemente con el uso de la buspirona, dada la latencia de dicho fármaco y las características propias del trastorno. Y alguno de los efectos secundarios que se han descrito en la ficha técnica, respecto al zolpidem en el embarazo (Pacheco y Medrano, 2007), aconsejarían en principio prudencia en las gestantes, a pesar de que la empresa fabricante le otorga el subtipo «B», con relación a la clasificación de la FDA Americana (Vedia, 2006). Sin embargo, respecto a las clásicas categorías de la FDA, debe considerarse la opinión de Hendrick y Altshuler (2002), quienes señalan que, en ocasiones, una medicación con categoría «C», la cual tiene ensayos en humanos, puede ser preferible a otra de categoría «B»,



la cual no tiene ensayos en humanos y sólo en animales y, por tanto, desconocemos las secuelas reales en las embarazadas.

En síntesis, habría que procurar evitar el uso de BZD durante el primer trimestre, especialmente las semanas 3.^a a 11.^a (García et al., 2005), pero siempre que tengamos una alternativa razonable y factible a las mismas, cosa que no siempre es posible. De necesitar usar alguna, parece que el lorazepam y el clonazepam serían las de primera elección, aunque las peculiaridades de las autorizaciones para el uso de fármacos en nuestro país hacen más fácil decantarse por la primera. Si la paciente las está tomando cuando nos consulta, la supresión no debe ser brusca, sino paulatina. Esto también es válido para otros psicofármacos, porque en estos casos pueden presentarse serios problemas (Einarson et al., 2001).

SÍNDROMES PERINATALES

En cuanto a la presentación de un síndrome perinatal, las cosas parecen más evidentes, dado que los estudios han sido mucho mejor documentados que los referentes a la teratogenicidad.

Así, se ha descrito el «síndrome del lactante hipotónico», caracterizado por hipotermia, sopor, respiración apneica, succión débil, baja puntuación en el Apgar y dificultades para la alimentación, tras administrársele diversas BZD a la gestante poco antes del parto (American Academy of Pediatrics, 2000; Newport et al., 2006).

También se ha descrito un cuadro de «abstinencia neonatal», con hipertonia, hiperreflexia, inquietud, irritabilidad, convulsiones, insomnio, temblor, llanto incontrolable, bradicardia, distensión abdominal y cianosis (Mazaira, 2005). Estos síntomas pueden aparecer entre el parto y hasta tres semanas más tarde, e incluso durar varios meses, dependiendo del grado de dependencia y las características de la BZD empleada. A este respecto, resulta interesante señalar que, por ejemplo, el diazepam y sus metabolitos tienen una vida media de eliminación en adultos de 73 horas (30-100) y el clonazepam de 23 horas (18-50) (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 et al., 2006).



Con relación a esto, ya se ha comentado anteriormente un estudio desarrollado en 53 niños, cuyas madres habían sido medicadas con lorazepam antes del parto (Whitelaw et al., 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. Sin embargo, en aquellas madres que habían recibido lorazepam IV (no comercializado en España), a dosis mayores que por vía oral, sí se presentaron síntomas compatibles con el síndrome del lactante hipotónico.

SECUELAS POSNATALES EN EL DESARROLLO

En este apartado, las conclusiones vuelven a ser ambivalentes y no tan claras como en el apartado anterior. Se trataría saber si el uso de BZD 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. Hay trabajos que encuentran un retraso en el desarrollo mental hasta 18 meses después del parto (comparando 17 niños cuyas madres habían tomado BZD, frente a 29 controles cuyas madres no las habían consumido). Viggedal et al., 1993 y algunos autores señalan un «síndrome comportamental de exposición a benzodiazepinas», consistente en retraso de crecimiento con dismorfia, retraso mental y psicomotor. No obstante, pero otros autores niegan su existencia, e incluso existen también trabajos que no encuentran secuelas comportamentales relevantes a los cuatro años de edad, en niños expuestos al clordiazepóxido en la gestación (Newport et al., 2006).

No obstante, parece necesario realizar estudios de seguimiento longitudinal para evaluar de manera adecuada este parámetro, dado que los resultados actuales no resultan suficientes para aclarar la cuestión.

APÉNDICE: USO DE PLANTAS MEDICINALES CON EFECTO ANSIOLÍTICO EN EL EMBARAZO

Nos ha parecido interesante dedicar unas líneas a este tema, ya que parece existir una creencia popular, y a veces también entre algunos profesionales de la Medicina,



respecto a la inocuidad de las «hierbas» frente a los psicofármacos, y que aquéllas serían más susceptibles de uso, con relación a los mismos, en las patologías ansiosas.

Sin embargo, son escasísimos los trabajos que abordan estos aspectos y sólo podemos resumir una excelente revisión de Albandoz et al. (2003), que sintetizan los usos de las plantas medicinales en el embarazo y la lactancia.

Para estos autores, que siguen en su trabajo las categorías de la FDA, y respecto a alguna de las plantas con efecto ansiolítico más conocidas en nuestro país, deberían ser evitados el «Espino albar» por asociación al síndrome de Pierre Robin en el primer trimestre del embarazo; el «Hipérico», por asociarse su uso a lesiones en animales y a incremento de la contractilidad uterina (ver también García et al., 2005); la «Elissa», porque no se dispone de datos científicos sobre su uso seguro; la «Passiflora incarnata», porque sus alcaloides pueden atravesar la placenta y podrían producir reacciones adversas en el feto y la «Valeriana officinalis» que no tiene evidencia científica para su uso en embarazo, y por ello los autores recomiendan evitarla, a la vez que la catalogan como categoría B de la FDA. Por su parte, estarían aceptadas para su uso, aunque con reservas la «Tilia cordata», de la cual aconsejan evitar su empleo excesivo; la «Manzanilla común», que estaría contraindicada en el primer trimestre, pero podría usarse si no es de manera «excesiva» en el resto de la gestación; así como la «Mentha piperita», de la cual se permite el uso de infusiones en pequeñas dosis, y se aconseja evitar si hay historial de abortos (Albandoz et al., 2003).

Como puede observarse, la ausencia de trabajos sobre el tema hace que el uso de las denominadas «plantas medicinales», que en principio parecería ser más aceptado por la población general, frente a los psicofármacos, tampoco permite un empleo indiscriminado de estos productos en el embarazo.

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 «psicofármacos-madre-feto». Y, evidentemente, no resultaría muy ético proponer estudios controlados en este tipo de población. Por todo ello, las recomendaciones sobre estos aspectos deben tener siempre la consideración de «relativas». Esto suele ser así para la mayor parte de las patologías psiquiátricas, pero resulta más obvio en estos casos. Puede traerse aquí a colación el antiguo debate sobre las «evidencias científicas» de muchos trabajos de investigación, impecables desde el punto de vista del diseño de los mismos, pero cuya transposición a la clínica cotidiana resulta prácticamente inútil, precisamente porque las poblaciones y patologías seleccionadas en dichos estudios no tiene nada que ver con las que el clínico trata habitualmente en su práctica diaria. Esto es evidente en el estudio de psicofármacos y gestantes. Los clínicos que hayan tenido que tratar a mujeres embarazadas con BZD habrán podido apreciar que, en la mayor parte de las ocasiones, y utilizando el sentido común, no han tenido problemas relevantes que puedan atribuirse de manera inequívoca a las BZD. Aunque es obvio que resulta interesante saber qué BZD sería de elección y cuáles deberían evitarse, también lo es que muchas veces es necesario usar estos fármacos en las gestantes, entre otras cosas, porque no todas las madres embarazadas ni todos los servicios psiquiátricos disponen de recursos alternativos que puedan llevarse a la práctica, por diversos motivos. Y, además, no siempre la psicoterapia, por sí sola, es suficiente para paliar los síntomas de la madre. Por ello, el mensaje principal que queremos transmitir es que el uso de BZD en el embarazo, aunque tiene unas connotaciones de uso concretas, no se debe descartar por sistema, sino que requiere ser adaptado a cada paciente y caso concreto. Quizá resultaría tan ridículo no usar sistemáticamente BZD en las embarazadas, simplemente porque se han descrito complicaciones en el feto, como evitar el uso de neurolépticos en los pacientes psicóticos, por el hecho de que se han descrito síndromes neurolépticos malignos con estos fármacos.

Finalmente, a modo de síntesis del presente capítulo, modificamos, con la ayuda de otros estudios, las recientes recomendaciones de Raphael et al. (2008), quienes sintetizan el uso (ideal) de benzodiazepinas en el embarazo de la siguiente manera (tabla 3.1).

Tabla 3.1. Uso ideal de benzodiazepinas en el embarazo (modificado de Raphael et al. 2008)

<p>PRIMER TRIMESTRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - No usar, si es posible, y se tiene otra opción disponible y práctica que vaya a cumplirse (asegurarse de esto) - Plantear usarlas si falla la alternativa anterior y no hay otra opción farmacológica mejor. En este caso, la mayor parte de los datos actuales se decantarían por el uso de lorazepam o clonazepam (*) antes que otras - Si la paciente ya las está tomando, no deben suprimirse de manera brusca, sino paulatina
<p>SEGUNDO TRIMESTRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pueden usarse si son necesarias - La mayor parte de los datos actuales se decantarían preferentemente por lorazepam o clonazepam (*), antes que otras - Evitar siempre flurazepam, quazepam y triazolam
<p>TERCER TRIMESTRE</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Pueden usarse hasta dos semanas antes de la fecha prevista de parto - Los estudios actuales se decantarían preferentemente por el lorazepam, especialmente si se continúan administrando BZD hasta casi el final del parto - Evitar siempre flurazepam, quazepam y triazolam

Lectura de la tabla

* Considerar que el clonazepam no está autorizado en España para su uso en los trastornos de ansiedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Albandoz A, Arberas N, Gallego M, Méndez S, Mosquera I, Sanz S, et al. Uso de plantas medicinales en embarazo y lactancia. Argibideak. Colegio Oficial de Farmacéuticos de Bizkaia 2003;13:29-34.
2. Altshuler LL, Cohen L, Szuba M, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.
3. American Academy of Pediatrics. Committee on Drugs. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Pediatrics* 2000;105:880-7.
4. Amor A, Vallejo J. Psicofármacos y embarazo. *Psiquiatr Biol* 2000;7:70-5.
5. Benabarré A, Bernardo M, Arrufat F, Salva J. El manejo y el tratamiento de los trastornos mentales graves en la embarazada. *Actas Luso-Esp. Neurol Psiquiatr* 1998;26:187-200.
6. Cabañas MJ, Longoni M, Corominas N, Sabore C, Yurrebaño MJ, Aguirrezabal A. Obstetricia y Ginecología. En: *Farmacia Hospitalaria*. Barcelona: Doyma; 2002. p.993-1029.
7. 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;26:44-8.
8. Eros E, Czeizel A, Rockenbauer M, Sorensen HT, Olsen J. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:147-54.
9. Fernández L, Moizeszowicz J, Monczor M. Psicofarmacología en los trastornos relacionados con el ciclo sexual femenino: síndrome premenstrual, embarazo y puerperio. En: Moizeszowicz J ed. *Psicofarmacología psicodinámica: estrategias terapéuticas y psiconeurobiológicas*. Barcelona: Paidós Ibérica. 1998. p. 1067-96.
10. García L, Cardona X, Cuesta L, Delgado L, Grau M, Lasheras MG, et al. Recomendaciones terapéuticas en el embarazo, el posparto y la lactancia. En: Barcelona: *Ars Médica*; 2005. p. 447-96.
11. González M, Mínguez L, González E. Embarazo y Psicofármacos. Un embarazoso dilema. *Informaciones Psiquiátricas* 159. También disponible en: www.revistahospitalarias.org/info_2000/01_159_07.htm 2000.
12. Grover S, Avasthi A, Sharma Y. Psychotropics in pregnancy: weighing the risks. *Indian J Med Res* 2006;123:497-512.
13. Hendrick V, Altshuler L. Management of major depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2002;159:1667-73.
14. Iqbal MM, Sobhan T, Ryals T. Effects of commonly used benzodiazepines on the fetus,



- the neonate, and the nursing infant. *Psychiatric Services* 2002;53:39-49.
15. Newport DJ, Fisher A, Graybeal S, Store Z. Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia. En: AF Schatzberg y CB Nemeroff, eds. *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona: Masson; 2006. p. 1237-77.
 16. Pacheco L, Medrano J. *Guía para el uso autorizado de psicofármacos en España 2005*. Barcelona: Glosa; 2005.
 17. Raphael DB, Ross J, Brizedine L. Treating anxiety during pregnancy: Just how safe are SSRIs? *Current Psychiatry* 2008;7:39-52.
 18. Stowe ZN, Strader JR, Nemeroff CB. Psicofarmacología durante la gestación y la lactancia. En: PSA-R. *Autoevaluación y actualización en Psiquiatría*. Ed. española. Barcelona: American Psychiatric Association. *Medical Trends* 2000:53-77.
 19. Vedia, C. *Guía de fármacos en el embarazo y la lactancia*. 3.ª ed. Barcelona: Mayo; 2006.
 20. Viggedal G, Hagberg BS, Laegreid L, Aronsson M. et al. Mental development in late infancy after prenatal exposure to benzodiazepines. A prospective study. *J Child Psychol Psychiatry* 1993;34:295-305.
 21. Weinstock L, Cohen LS, Bailey JW, Blatman R, Rosenbaum J. Obstetrical and neonatal outcome following clonazepam use during pregnancy: a case series. *Psychother Psychosom* 2001;70:158-62.
 22. Whitelaw AG, Cummings AJ, Mc Fadyen IR. Effect of maternal lorazepam on the neonate. *BMJ* 1981;282:1106-8.



4. Uso de antidepresivos en el embarazo

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 cumplen criterios para depresión, y que un 9% de las depresiones aparecen durante el embarazo o en los tres primeros meses después del parto (Wisner et al., 2000). Estos datos indican que la necesidad potencial de emplear antidepresivos durante el embarazo, así como el riesgo de que las mujeres los empleen involuntariamente durante ese periodo, es muy alta y, de hecho, se estima que el 35% de las mujeres embarazadas toma algún medicamento psicotropo (Goldberg y Nissim, 1994). 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 antidepresivos 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 et al., 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 antidepresivos 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 del típico artículo que describe riesgos y beneficios y aconseja hacer un balance de los mis-





mos, lo cual suele dejar al clínico en la misma situación de incertidumbre que antes de leerlo. No obstante, tampoco puede esperar el lector una clarificación total en un tema que adolece de una información parcial y contradictoria, a veces. Expondremos los riesgos conocidos de los antidepresivos durante las diferentes etapas del embarazo o incluso la posible alteración sobre el desarrollo posterior del niño. Vamos a referirnos principalmente a los antidepresivos ISRS, ya que son los fármacos más utilizados y los más estudiados, aunque mencionaremos algunos datos referidos a otros antidepresivos cuando los haya.

RIESGOS DE LOS ANTIDEPRESIVOS

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, 2008) los resultados de un estudio de la paroxetina en el que aparecía una incidencia de malformaciones cardiovasculares del 2%, aunque en un análisis posterior, la rebajaba al 1,5%. Por otro lado, los resultados de una base de datos sueca (Källén y Olausson, 2007) coincidían en un riesgo de defectos cardiovasculares para la paroxetina del 2%. Un tercer estudio (Diav-Citrin et al., 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, publicaron un aviso (*warning*) en el que se recomendaba 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 (Web: Paxil, pregnancy and birth defects. 2006).

Hay que decir que, en el momento de tomar esa decisión, los datos de los estudios mencionados no eran concluyentes, y podían ser criticados desde muchos puntos de vista. Por ejemplo, los artículos no se habían publicado en revistas con un sistema de *peer review*, las malformaciones encontradas eran en su mayoría defectos septales muy comunes, y que se resuelven espontáneamente. En el caso del estudio sueco se comprobó posteriormente que las muestras de mujeres que estuvieron expuestas a paro-



xetina, 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 psicotropos en las primeras. Además, estudios de riesgo posteriores no pudieron replicar estos hallazgos, encontrándose el mismo índice de malformaciones congénitas que el de la población general. También hay que decir que en estos estudios epidemiológicos se cruzan un sin fin de variables y se hacen muchas comparaciones, con el riesgo de que aparezcan asociaciones que podrían deberse al azar.

El estado actual de la cuestión es distinto desde que se publicó, el día 1 de Abril de 2008, en un E-Pub, con adelanto a su publicación definitiva en el *American Journal of Psychiatry* (Einarson et al., 2008), la mayor base de datos hasta la fecha (más de 3.000) de niños expuestos a paroxetina, recopilados de diferentes servicios de Teratología del mundo. La conclusión es que la paroxetina no se asocia a un mayor riesgo de malformaciones cardíacas, con una incidencia del 1%.

En cualquier caso, y mientras esta polémica se clarifica con datos fiables y concluyentes, parece razonable evitar la paroxetina en pacientes que buscan activamente un embarazo, o tienen planes de quedarse embarazadas en un futuro cercano.

En cuanto al grupo de los ISRS, en conjunto hay que comentar que han aparecido estudios (Alwan et al., 2007) que encuentran una asociación de su empleo durante el primer trimestre con tres malformaciones: anencefalia, craneosinostosis y onfalocelo. Sin embargo, otro estudio publicado en el mismo número del *New England Journal of Medicine* (Louik et al., 2007) no encuentra ninguna asociación con estos defectos y, curiosamente, en ninguno de los dos estudios aparece asociación de los ISRS con defectos cardíacos. La conclusión 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.

En cuanto al resto de antidepresivos, tampoco está descrito riesgo teratogénico con los Antidepresivos Tricíclicos (ATC) como grupo, ni con ninguna de las otras familias de antidepresivos (inhibidores duales, noradrenérgicos, mirtazapina, trazodona, etc.). Recientemente se ha publicado un artículo (Lennestal y Källén, 2007) que estudia los antidepresivos duales y noradrenérgicos (en concreto venlafaxina, reboxetina, mirtazapina y mianserina). Los resultados son que se encuentra un mayor número de partos prematuros, así como de complicaciones neonatales (problemas respiratorios, baja



puntuación en el test de Apgar, hipoglucemia e incluso convulsiones), pero no una mayor incidencia de malformaciones congénitas. El bupropión es objeto de un registro pormenorizado del que parece que se publicarán los datos definitivos en agosto de 2008, pero hasta la fecha no aparece un riesgo mayor del normal de causar malformaciones (GlaxoSmithKline Pregnancy Registries, 2008).

Por lo que se refiere a los IMAO, no parece en principio un fármaco muy adecuado para su uso durante el embarazo, dado el riesgo de crisis hipertensivas, necesidad de restricciones dietéticas, etc. No obstante, está descrito un aumento del riesgo de malformaciones con tranilcipromina en un estudio con una muestra muy pequeña, y para el resto no se ha informado de un aumento del riesgo, aunque la información es muy escasa.

RIESGO DE ABORTO ESPONTÁNEO

La bibliografía (Yaris et al., 2004; Chun-Fai-Chan et al., 2005) 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 ATC, siendo de un 6,7-8% en la población general. Más detalladamente se dan cifras del 13,5% para la fluoxetina, 13,5% para la trazodona y la nefazodona, un 12% para la venlafaxina y un 15,4% para el bupropión. De todas estas cifras, sólo alcanza diferencia estadísticamente significativa el bupropión. 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.

RIESGO PERINATAL. SÍNDROME NEONATAL

La toma de ISRS se ha relacionado 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 reciente (Nordeng y Spigset, 2005).

En lo que sí hay una evidencia clara es en la presencia de complicaciones perinatales asociadas al uso de antidepresivos, tanto tricíclicos como del grupo de los ISRS. Los síntomas de retirada por tricíclicos incluyen nerviosismo, irritabilidad, retención urinaria, obstrucción intestinal e incluso convulsiones (Schimell et al., 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 et al., 2005), el cuadro denominado de «mala adaptación neonatal» (tabla 4.I). 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 un mes. El riesgo comparado con niños no expuestos a antidepresivos es muy claro, por lo tanto: 2 a 10 veces mayor, según el grupo de comparación. 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 vayan desapareciendo a la vez que los niveles de antidepresivo disminuyen en sangre indicaría que se trata más bien de una sobreestimulación serotoninérgica, porque si fuera un cuadro de discontinuación, los síntomas se agravarían al desaparecer la medicación de la sangre. En cualquier caso, no hay consenso sobre este punto, porque los síntomas de ambos cuadros se solapan, y es necesaria una mayor investigación al respecto.

Tabla 4.I. Síntomas de mala adaptación neonatal

Nerviosismo (<i>jitteriness</i>)
Llanto débil o ausente (o llanto constante en otros casos)
Trastornos respiratorios: - Suelen empezar dentro de los tres 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 neuroconductuales en el futuro. Existen estudios que indican la aparición de temblores con posterioridad en estos niños, así como un peor desarrollo motor.

HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO

La hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (PPHN, en inglés) ocurre en 1 o 2 casos por cada 1.000 nacimientos vivos, y se asocia con una alta morbilidad y mortalidad (el 10-20% de los niños no sobrevive). Un estudio reciente (Chambers et al., 2006) ha constatado un riesgo seis veces mayor de sufrir PPHN cuando el feto se expone a antidepresivos ISRS después de la semana 20 de gestación. Este riesgo no aparece si la exposición es previa a este tiempo, y tampoco aparece con otros antidepresivos que no pertenecen al grupo de los ISRS. En concreto, los fármacos ISRS estudiados en este trabajo son el citalopram, la fluoxetina, la paroxetina y la sertralina. Los otros antidepresivos son los tricíclicos (la amitriptilina, la imipramina y la nortriptilina), el bupropión, la venlafaxina y la trazodona. Por lo tanto, el riesgo absoluto de padecer PPHN, asociado al uso de ISRS durante el embarazo, sería de 6 a 12 por 1.000, es decir, que el 99% de las mujeres expuestas a ISRS darían a luz un hijo no afectado por PPHN. Por último, hay que señalar que, aunque se trata de un trabajo muy consistente, estos resultados deben ser analizados por nuevos estudios.

EFFECTOS A LARGO PLAZO SOBRE EL DESARROLLO

Este es un área muy poco estudiada. Los pocos trabajos que existen (Nulman et al., 1997) son tranquilizadores, ya que no han observado diferencias significativas ni a nivel del lenguaje, cognitivo ni de desarrollo conductual en los niños expuestos a antidepresivos (tricíclicos e ISRS) respecto a la población normal. Lo que sí demuestran estos estudios es que la presencia de depresión en la madre, durante y después del embarazo, afecta al desarrollo del lenguaje y al CI 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. En todo caso, se necesitan más estudios en este terreno.



BIBLIOGRAFÍA

1. Alwan S, Reefhuis J, Rasmussen SA, Olney RS, Friedman JM. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356:2684-92.
2. Chambers CD, Hernández-Díaz S, Van Marter LJ, Werler MM, Louik C, Jones KL, et al. Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med* 2006;354:579-87.
3. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Favez I, Kalra S, Voyer-Lavigne S, Boshier, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:932-6.
4. Diav-Citrin O, Shechtman S, Weinbaum D, Arnon J, Di Gianantonio E, Clementi C, et al. Paroxetine and Fluoxetine in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study (abstract). *Reprod Toxicol* 2005;20:459.
5. Einarson A, Pistelli A, DeSantis M, Malm H, Paulus WD, Panchaud A, et al. Evaluation of the risk of congenital cardiovascular defects associated with use of Paroxetine during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2008;165:749-52.
6. GlaxoSmithKline. Epidemiology study: paroxetine in the first trimester and the prevalence of congenital malformations. También disponible en: <http://ctr.gsk.co.uk/Summary/paroxetine/studylist.asp> [Consulta: 9 abr 2008].
7. GlaxoSmithKline Pregnancy registries. Bupropion Pregnancy. También disponible en: Registry.<http://pregnancyregistry.gsk.com/bupropion.html> [Consulta: 9 abr 2008].
8. Goldberg H, Nissim R. Psychotropic drugs in pregnancy and lactation. *Int J Psychiatry Med* 1994;2:129-49.
9. Gonsalves L, Schuermeyer I. Treating depression in pregnancy: practical suggestions. *Cleveland Clinic Journal of Medicine* 2006;73:1098-104.
10. 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;79:301-8.
11. Koren G, Matsui D, Einarson A, Knoppert D, Steiner M. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? *CMAJ* 2005;172:1457-59.
12. Lennestål R, Källén B. Delivery outcome in relation to maternal use of some recently introduced antidepressants. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 2007;27:607-13.
13. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med* 2007;356:2675-83.



14. Nordeng H, Spigset O. Treatment with selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy: effects on the infant. *Drug Saf* 2005;28:565-81.
15. Nulman I, Rovet J, Stewart DE, Wolpin J, Gardner HA, Theis JG, et al. Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med* 1997;336:258-62.
16. Paxil, pregnancy, and birth defects. También disponible en: www.lawyersandsettlements.com/articles/paxil-pregnancy-birth-defects Consulta: 9 nov 2006.
17. Schimell MS, Katz EZ, Shaag Y, Pastuszak A, Koren G. Toxic neonatal effects following maternal clomipramine therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1991;29:479-84.
18. US Food and Drug Administration: FDA Public Health Advisory: Paroxetine. También disponible en: <http://www.fda.gov/cder/drug7advisory/paroxetine200512.htm> [Consulta: 8 dec 2005].
19. Yaris F, Kadioglu M, Kesim M, Ulku C, Yaris E, Kalyoncu NI, et al. Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol* 2004;19:235-8.
20. Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard, HL, et al. Risk-benefit Decision Making for Treatment of Depression During Pregnancy *Am J Psychiatry* 2000;157:1933-40.



5. Uso de antipsicóticos en el embarazo

INTRODUCCIÓN

Las mujeres que padecen trastornos psicóticos, incluyendo esquizofrenia, mantienen una actividad sexual similar a la de las mujeres sanas. Es más frecuente que dicha actividad sexual derive en embarazos indeseados y no planificados, con el riesgo añadido de que el feto en desarrollo quede expuesto a la medicación antipsicótica (Patton et al., 2002). El conocimiento acerca de los efectos de los antipsicóticos 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, debe tener en cuenta los riesgos que conllevaría la interrupción del tratamiento en una paciente que estuviera tomándolo.

Entre los riesgos potenciales de la exposición a medicación antipsicótica durante el desarrollo fetal figuran anomalías congénitas, toxicidad neonatal y secuelas neuroconductuales a largo plazo. Sin embargo, el riesgo del tratamiento antipsicótico sobre el desarrollo fetal y neonatal es muy difícil de establecer y de separar de otros factores. También es contradictoria la información disponible acerca del impacto del embarazo sobre el propio curso de los trastornos psicóticos, como la esquizofrenia. En todo caso, parece que la supresión brusca de la medicación antipsicótica, durante el embarazo y el posparto, se asocia a un elevado riesgo de recaída, y que las consecuencias de la misma pueden ser más dañinas para el niño y la madre que los potenciales riesgos de la medicación (Trixler et al., 2005).

Por otra parte, parece que los embarazos en mujeres con trastornos psicóticos tienen un mayor riesgo de malformaciones fetales y abortos, independientemente de la exposición a antipsicóticos. También se ha descrito riesgo de muerte perinatal en los hijos de mujeres que padecen esquizofrenia, independientemente del uso de fármacos. Aunque en revisio-





nes recientes no se ha encontrado un peor resultado obstétrico en embarazos de mujeres con esquizofrenia, cuando se han utilizado técnicas de metaanálisis para examinar de manera sistemática los datos procedentes de dichos estudios, parece encontrarse que los hijos de madres con esquizofrenia tienen un incremento pequeño, pero significativo, del riesgo de bajo peso al nacimiento y una salud neonatal más precaria, parámetros asociados con morbilidad infantil y alteraciones en el neurodesarrollo (Patton et al., 2002). Las mujeres que padecen esquizofrenia presentan otros factores de riesgo asociados que pueden afectar al desarrollo fetal y contribuir a un mayor riesgo de malformaciones, abortos, morbilidad y mortalidad perinatal, bajo peso al nacimiento, etc. Entre estos factores destacan una mayor prevalencia de tabaquismo, uso de alcohol y drogas y precariedad socioeconómica durante el embarazo (Bennedsen, 1998).

Por lo tanto, es preciso en cada paciente considerar los factores de riesgo-beneficio y facilitar la información necesaria que permita una decisión adecuada. Como principio básico, el tratamiento farmacológico debe limitarse a las situaciones en las que el riesgo potencial de la exposición fetal a la medicación es menor que el derivado de la supresión del tratamiento materno y la consiguiente posibilidad de recaída. Se ha de evaluar la historia previa, los síntomas específicos, el curso de la enfermedad y su gravedad, con el fin de anticipar las consecuencias concretas de una posible descompensación. También ha de valorarse el soporte psicosocial de la paciente y prever las actuaciones y los recursos que puedan ser necesarios según la evolución.

En resumen, parece que en los embarazos de mujeres que sufren esquizofrenia hay un mayor riesgo de complicaciones obstétricas y que son muchos y diversos los factores que influyen en las mismas, no únicamente la exposición a la medicación. Los estudios y la información acerca de los efectos de la exposición a medicación antipsicótica sobre el feto y el neonato, han de evaluarse en este contexto y con estas consideraciones de base. No existe ninguna medicación antipsicótica aprobada para su utilización durante el embarazo o la lactancia, por lo que no 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 base de la información sobre los riesgos del uso de fármacos antipsicóticos, tanto típicos como atípicos, durante el embarazo y la lactancia, son casos clínicos aislados, revisiones de la literatura, revisiones retrospectivas de datos clínicos y pequeños estudios no controlados. Con estas fuentes resulta difícil establecer un criterio general para el abordaje de las pacien-



tes 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.

SEGURIDAD DE LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO

Los fármacos antipsicóticos 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.

Según la clasificación de la FDA, la clozapina es el antipsicótico con un perfil más favorable, al ser un fármaco Clase B, lo que indica que los estudios con animales no han mostrado riesgos asociados a la gestación, y que los datos procedentes de su uso en humanos, aun siendo insuficientes, tampoco han demostrado riesgo evidente. El resto de antipsicóticos o no están clasificados o lo están como clase C, lo que indica que, aunque en estudios con animales hay datos de toxicidad, no se ha podido demostrar toxicidad ni seguridad en humanos (Trixler et al., 2005). En todo caso, esta distinción no parece muy relevante desde el punto de vista de la decisión clínica, ya que, como se ha indicado, ninguna medicación antipsicótica ha sido aprobada para su uso con humanos durante la gestación, y la relación riesgo-beneficio debe ser evaluada de manera individual en cada caso.

Los antipsicóticos atraviesan la placenta, por lo que *a priori* pueden suponer un riesgo para el desarrollo fetal y el estado neonatal (Newport et al., 2007). Ahora bien, la escasa información de que disponemos indica que el riesgo de malformaciones específicas, si existe, es muy bajo (Kennedy et al., 2007).

RIESGOS ASOCIADOS A LOS ANTIPSICÓTICOS

TERATOGENICIDAD

El periodo de riesgo más relacionado con malformaciones fetales comprende las 12 primeras semanas de gestación. Se considera que un fármaco es teratogénico si la ex-



posición al mismo durante este periodo incrementa el riesgo de malformaciones, en comparación con la población no expuesta. Ahora bien, es difícil evaluar el riesgo de los antipsicóticos, ya que, como se ha dicho, la incidencia de malformaciones en hijos de mujeres afectadas de esquizofrenia no está bien establecida, y algunos estudios sugieren un incremento del riesgo, independientemente de la exposición a fármacos. Los antipsicóticos con los que existe una mayor experiencia son los de primera generación, especialmente las fenotiazinas y el haloperidol.

Los datos existentes acerca de las fenotiazinas son contradictorios. Algunos estudios no encuentran una correlación entre la exposición y el riesgo de muerte fetal. En los metaanálisis realizados de los escasos estudios disponibles, 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, 2005; Mendoza, 2004). Por otro lado, la mayoría de los datos disponibles proceden de casos de exposición a fenotiazinas por razones no psiquiátricas (hiperémesis gravídica), con dosis maternas probablemente menores que las que se emplean habitualmente en el tratamiento de las psicosis (Alsthuler et al., 1996).

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

La información sobre antipsicóticos atípicos es aún más escasa. Los estudios de reproducción con animales no han mostrado efectos teratogénicos, salvo para la ziprasidona, con la que se han descrito casos aislados de malformaciones cardíacas y renales (Gentile, 2004). También en estudios animales, pero en dosis elevadas, se ha descrito toxicidad fetal y neonatal, con incremento de la mortalidad fetal (olanzapina, ziprasidona y risperidona) y retraso en la osificación y reducción del peso fetal (quetiapina y ziprasidona) (Mendoza, 2004). No existen estudios controlados en mujeres embarazadas, pero se han comunicado algunos casos limitados en los que la exposición a la clozapina, la risperidona, la olanzapina y la quetiapina no dio lugar a anomalías congénitas (Mendoza, 2004).



No se han encontrado diferencias en cuanto a abortos espontáneos, o partos prematuros con la olanzapina (dosis entre 5 y 25 mg), pero se han descrito casos aislados de diabetes gestacional, hipertensión y preeclampsia en mujeres expuestas al fármaco durante el embarazo, aunque la relación causa-efecto no está demostrada (Patton, 2002). Los datos de los registros de farmacovigilancia tampoco sugieren un mayor riesgo malformativo con la olanzapina respecto a la población general. En los casos aislados de malformaciones que se han comunicado, también existía exposición a otros fármacos y/o tóxicos, por lo que la relación causal no está establecida. Por otra parte, se han descrito varios casos de exposición sin ninguna complicación malformativa u obstétrica.

Con la clozapina se han descrito casos aislados de convulsiones neonatales y de diabetes gestacional, aunque la relación causa efecto también es dudosa (Patton, 2004). En estudios de seguimiento no se ha encontrado que la clozapina se asocie a un mayor riesgo de malformaciones fetales (Gentile, 2004). Por último, los casos clínicos individuales tampoco sugieren un incremento del riesgo, ni en animales ni en humanos.

En estudios recientes se ha observado un mayor riesgo de incremento de peso y de desarrollo de diabetes tipo II con la clozapina y la olanzapina. Ambas condiciones se asocian a complicaciones obstétricas, tanto para la madre como para el hijo. La diabetes gestacional incrementa el riesgo de muerte perinatal, prematuridad, anomalías congénitas (especialmente defectos del tubo neuraxial), macrosomía (con riesgo incrementado de cesárea) y de desarrollo futuro de diabetes (Elías et al., 2008). Por otra parte, puede que la relación de los antipsicóticos con la obesidad o las malformaciones sea más compleja y no refleje una vinculación causal. En un estudio realizado con mujeres embarazadas tratadas con atípicos por esquizofrenia se observó una baja ingesta de folatos que se asociaba con una mayor prevalencia de obesidad materna y niveles de folatos séricos menores, por lo que es recomendable garantizar los suplementos de esta vitamina, para evitar el riesgo de malformaciones del tubo neural que conlleva su deficiencia (Koren et al., 2002).

La información existente sobre la risperidona también es escasa. Los datos publicados procedentes de las bases de datos de seguridad poscomercialización parecen sugerir que el uso del fármaco en el embarazo no conlleva un mayor riesgo de malformaciones o abortos espontáneos (Coppola et al., 2007). Por lo tanto, aunque lo limitado de los datos impide extraer conclusiones definitivas, parece que no se puede establecer un riesgo significativo. Los datos sobre los riesgos de exposición fetal a la



quetiapina, la amisulpride, la ziprasidona y el aripiprazol son anecdóticos y no permiten establecer conclusiones.

Recientes estudios (Newham et al., 2008) han mostrado una posible asociación entre la exposición a antipsicóticos atípicos durante el embarazo y riesgo de peso elevado al nacer (peso superior al correspondiente a la edad gestacional). El peso elevado 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.

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 antidepresivos, benzodiazepinas y estabilizadores del humor, los datos referidos a antipsicóticos son muy escasos.

La exposición perinatal a fármacos antipsicóticos durante el tercer trimestre se ha asociado a cuadros transitorios y sin secuelas posteriores de sintomatología extrapiramidal, con hipertonía, hiperreflexia y temblor. También se ha informado de hipotonía, letargia, incremento de la bilirrubina y cambios en el EEG. Asimismo, se han descrito casos aislados de convulsiones, alteraciones en el EKG y Apgar bajo tras la exposición a la clozapina durante el tercer trimestre. Con los antipsicóticos clásicos (especialmente fenotiazinas) se han descrito síntomas perinatales como inquietud motora, temblor, hipertonía, movimientos anormales y dificultades para la alimentación. En la mayoría de los casos, los síntomas fueron transitorios y se resolvieron sin secuelas en unos días, aunque los síntomas persistieron en algunos niños hasta los 10 meses de edad. Se han comunicado casos aislados de apatía e ictericia colostática, asociados al uso perinatal de dosis elevadas de clorpromazina (Trixler et al., 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 et al., 2006).



TOXICIDAD POSNATAL 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 antipsicóticos no se conocen riesgos específicos. En estudios animales se han observado cambios en la neurotransmisión y en la conducta tras la exposición prenatal a fármacos como la clorpromazina y el haloperidol. No se ha podido demostrar que estos cambios se den en humanos y de hecho parece que podría descartarse que se produzcan alteraciones en el desarrollo y en el CI en seguimientos a nueve y cuatro años, respectivamente, en los niños expuestos durante la gestación a la clorpromazina y a otras fenotiazinas (Trixler et al., 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.

RIESGOS ASOCIADOS A LA AUSENCIA/INTERRUPCIÓN DEL TRATAMIENTO ANTIPSICÓTICO

A pesar de lo limitado de la información acerca de la evolución de la esquizofrenia u otros trastornos psicóticos durante el embarazo, los datos disponibles sugieren que la suspensión del tratamiento antipsicótico se traduce en un incremento significativo del riesgo de recaída, que en algún estudio alcanzó el 65% (Trixler et al., 2005). Por lo tanto, en la toma de decisiones no sólo deben considerarse los riesgos de la medicación antipsicótica para el feto, sino los derivados de una recaída, que pueden ser muy importantes para la madre y para el feto. La descompensación se asocia a menudo a conductas desorganizadas, abuso de tóxicos, alcohol y tabaco, alimentación inadecuada, estrés, etc., factores que implican riesgos materno-fetales de entidad. La persistencia de síntomas psicóticos de entidad tras el nacimiento puede comprometer gravemente la capacidad de la madre para cuidar de forma adecuada al recién nacido.

Otro factor a tener en cuenta es como interrumpir la medicación, ya que si se suspende en menos de dos semanas, el riesgo de recaída es 5-6 veces mayor que si se reduce paulatinamente a lo largo de dos meses (Patton, 2002).



Tabla 5.I. Resumen de la seguridad de los antipsicóticos en el embarazo

ANTIPSIKÓTICO	RIESGOS EN EL EMBARAZO
Fenotiazinas	Datos contradictorios Posible incremento leve del riesgo de malformaciones Posible mayor riesgo de toxicidad neonatal en lactantes expuestos Evitar en embarazo
Haloperidol	Se considera seguro durante el primer trimestre Riesgo de sintomatología extrapiramidal neonatal
Risperidona	Sin datos de riesgo durante el primer trimestre Riesgo de sintomatología extrapiramidal neonatal
Olanzapina	Sin datos de riesgo teratogénico Mayor riesgo de sobrepeso y diabetes gestacional
Clozapina	Sin datos de riesgo teratogénico Mayor riesgo de sobrepeso y diabetes gestacional
Otros	Escasa información sobre la quetiapina, el amisulpride, el aripiprazol y la ziprasidona No evidencia de teratogenicidad ni toxicidad neonatal



BIBLIOGRAFÍA

1. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.
2. Bennedsen BE. Adverse pregnancy outcome in schizophrenic women: occurrence and risk factors. *Schizophr Res* 1998;33:1-26.
3. Coppola D, Russo L, Kwarta R, Varughese R, Schmider. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: Pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf* 2007;30:247-64.
4. Elias A, Hofflich H. Abnormalities in Glucose Metabolism in Patients with Schizophrenia Treated with Atypical Antipsychotic Medications. *Am J Med* 2008;121:98-104.
5. Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004;38:1265-71.
6. Howard L, Webb R, Abel K. Safety of antipsychotic drugs for pregnant and breastfeeding women with non-affective psychosis. *BMJ* 2004;329:933-4.
7. Kennedy D. Antipsychotic drugs in pregnancy and breastfeeding. *Aust Prescr* 2007;30:162-3.
8. Koren G, Cohn T, Chitayat D, Kapur B, Remington G, Reid DM, et al. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. *Am J Psychiatry* 2002;159:136-7.
9. MacKenna C, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Sakhir S, Diav-Citrin O, et al. Pregnancy outcomes of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry* 2005;66:444-9.
10. Mendoza G, Aguilera C. Seguridad de los fármacos antipsicóticos durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 2004;122:475-6.
11. Newham J, Thomas S, MacRitchie K, McElhatton P, McAllister-Williams R. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry* 2008;192:333-7.
12. Newport J, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry* 2007;164:1214-20.
13. Patton SW, Misri S, Corral MR, Perry KF, Kuan AJ. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: Evaluating the risk. *Can J Psychiatry* 2002;47:959-65.
14. Trixler M, Gati A, Fekete S, Tényi T. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005;65:1193-206.



15. Usher K, Foster K, McNamara P. Antipsychotic drugs and pregnant or breastfeeding women: the issues for mental health nurses. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2005;12:713-8.
16. Yaeger D, Smith H, Altshuler L. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum. *Am J Psychiatry* 2006;163: 2064-70.



6. Uso de eutimizantes en el embarazo

INTRODUCCIÓN

Al hablar de fármacos eutimizantes en este capítulo, estamos refiriéndonos, preferentemente, a la relación de los mismos con el espectro bipolar. Aunque a veces estos fármacos se utilizan como coadyuvantes y potenciadores de otros, sobre todo en depresiones refractarias, su uso más general dentro de los usos psiquiátricos clásicos es de moduladores del ánimo en el Trastorno Afectivo Bipolar (TAB). En otros aspectos, quizá más generales y comunes, todos estos fármacos, salvo el litio, son conocidos por sus indicaciones antiepilépticas, pero el tratamiento de la epilepsia no es objeto de este estudio.

El TAB es una enfermedad psiquiátrica que afecta al 0,5-1,5% de la población. La prevalencia de hombres y mujeres es similar, aunque las mujeres tienen más probabilidades de presentar cuadros de características depresivas y ciclación rápida (Leibenluft, 1996).

La aparición de esta enfermedad suele ser al final de la adolescencia o al principio de la madurez, por lo que los distintos episodios que puedan sufrir las mujeres se van a producir durante sus años fértiles. Hay que tener en cuenta que existe especialmente un alto riesgo de agravamiento de los síntomas en las mujeres con TAB durante el parto inmediato. En estos casos la aparición de los síntomas es rápida, y puede iniciarse unas semanas antes o unos pocos días después del parto (Yonkers et al., 2004).

De manera global, el riesgo de malformaciones fetales asociadas al uso de medicación por parte de la madre parece depender sobremanera del tiempo de exposición: una exposición superior a 32 días desde la concepción puede afectar al desarrollo y al cierre del tubo neural; una exposición de 21-56 días, puede afectar a la formación del



corazón y una exposición durante 42-63 días, desde la concepción, puede influir en el desarrollo de los labios y el paladar, aunque las anomalías craneofaciales también pueden producirse después del primer trimestre (Yonkers et al., 2004).

Como en el capítulo 15 se va a exponer el tratamiento de los trastornos de ánimo en pacientes embarazadas, con especial dedicación al litio, en este nos vamos a referir a la influencia de los principales eutimizantes en el embarazo.

LITIO

Desde 1970, el litio ha sido el fármaco antimaníaco más usado y el tratamiento de elección en el TAB. Los primeros casos de malformaciones congénitas tras exposición intraútero al litio dieron lugar, en 1969, a la creación del *Danish Registry of Lithium Babies*. Posteriormente se realizaron registros adicionales que culminaron en la creación del *International Register of Lithium Babies* (Schou et al., 1973) el cual, durante sus primeros años, pudo sobreestimar el riesgo de malformaciones congénitas debidas al uso del fármaco en las gestantes, dado el carácter voluntario de las notificaciones. Hoy en día, se sabe que el uso del litio durante el embarazo está relacionado con la aparición de malformaciones congénitas del orden del 4-12%, comparado con las de la población no tratada, que se estiman entre 2-4% (Cohen, 1994). De ellas, preocupa especialmente la anomalía de Ebstein, cardiopatía congénita grave, que presenta una incidencia de aparición muy baja en la población general, estimada en torno al 0,005% (1 caso por cada 20.000 nacidos vivos), y que se ha observado que aumenta entre 10 y 20 veces en poblaciones expuestas a litio durante el primer trimestre de embarazo, encontrándose entre el 0,1-0,05% de los casos expuestos. Es decir, entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 2.000 casos expuestos, lo que viene a expresar un riesgo relativo mayor que en población general, pero con un riesgo absoluto bastante bajo (Cohen, 1994). Por otro lado, 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. Hoy en día se han descrito casos de tratamiento quirúrgico complejo con éxito en las formas graves, con lo cual, el diagnóstico ecocardiográfico en prenatales es crucial (Ortigado, 2006) y se recomienda entre las semanas 16-20 de gestación.



Dado que el periodo de mayor riesgo de malformación cardiaca tiene lugar entre las semanas 2 y 6 de gestación, puede darse el caso de que el feto sea expuesto al litio antes de la confirmación del embarazo, con lo que es muy importante asesorar a las pacientes sobre la adecuación de la planificación de los embarazos. Teniendo en cuenta la peculiaridad de cada caso, el psiquiatra puede plantearse continuar con el tratamiento, ofrecer como alternativa un antipsicótico o la interrupción gradual del litio a lo largo de 4 semanas. La interrupción brusca del tratamiento, en un intento por proteger al niño, aumenta el riesgo de recaída de la madre y no palió apenas los efectos teratógenos tras la exposición medicamentosa (Viguera et al., 2007; Freeman, 2007).

Otros efectos adversos que se han comunicado de forma ocasional son parto prematuro, diabetes insípida nefrogénica, disfunción tiroidea y polihidramnios (Gentile, 2006).

Respecto a su uso durante el embarazo, hay que valorar que a medida que el embarazo avanza, la excreción renal de litio aumenta, con lo que habrá que aumentar la dosis de litio a la gestante, siempre manteniéndola en la dosis terapéutica más baja posible, y fraccionándola en varias tomas para evitar picos de concentración. Para ello, la monitorización de los niveles plasmáticos (0,5-1,20 mEq/l) debe realizarse con una frecuencia mensual durante el embarazo, que pasará a ser semanal durante el último mes y cada dos días según se aproxime la fecha del parto. También es importante, mientras se esté en tratamiento con litio, evitar las dietas bajas en sodio y los diuréticos. Durante el parto, la excreción renal de litio disminuye, lo que puede suponer cierta toxicidad tanto para la madre como para el recién nacido. Se ha descrito el «síndrome del niño hipotónico» caracterizado por letargia, reflejo de succión deprimido e hipotonía (Kozma, 2005). Las alternativas para disminuir la toxicidad en ese momento son la suspensión del tratamiento antes del parto o la disminución de la dosis a la mitad o la cuarta parte (García et al., 2005). Una vez que el niño ha nacido, se recomienda el restablecimiento de los niveles terapéuticos de la madre (NICE, 2006; Kozma, 2005).

ÁCIDO VALPROICO

Comparado con litio, los antiepilépticos poseen un riesgo teratógeno más elevado. De ellos, el ácido valproico parece ser el que presenta mayor incidencia de malforma-



ciones congénitas graves. Su utilización es amplia como antiepiléptico, pero también se utiliza para el tratamiento del TAB. Existen de estudios de utilización de antiepilépticos en mujeres embarazadas, la mayor parte de ellas con epilepsia. Así pues, se ha asociado el uso de ácido valproico durante el primer trimestre de embarazo, con una incidencia de malformaciones congénitas graves del orden del 10,7 frente al 2,9% de las pacientes expuestas a otros antiepilépticos (Wyszynski et al., 2005). No obstante otros autores la estiman entre 4,6-8,2% (Morrow et al., 2006), con un riesgo relativo tres veces mayor al de la población expuesta a otros antiepilépticos. Estos datos son muy similares a los obtenidos por Koren et al., en un metaanálisis (Koren et al., 2006), lo que viene a estimar que el uso del ácido valproico durante el primer trimestre de embarazo conlleva un riesgo de malformaciones congénitas graves aproximadamente tres veces superior a otros antiepilépticos en monoterapia, con pacientes epilépticas no tratadas o con la población general. Por otra parte, varios estudios han sugerido que el riesgo de malformaciones congénitas graves aumenta a medida que aumenta la dosis, y en situación de politerapia, cuando valproico se combina con otros antiepilépticos. Morrow et al., observaron una incidencia de malformaciones congénitas graves del 4,1% para dosis de ácido valproico <600 mg/día, frente a un 9,1% para dosis >1.000 mg/día (Morrow et al., 2006). Otros autores establecen una incidencia de aparición de malformaciones congénitas graves del 5,5% para dosis de valproico <1.400 mg/día, frente a un 34,5% para dosis de valproico >1.400 mg/día (Vajda y Eadie, 2005). También Artama et al., sostienen que dosis por encima de 1.500 mg/día están relacionadas con un incremento significativo de aparición de malformaciones congénitas graves (Artama et al., 2005) del orden del 23,8%. Así pues, parece que la frecuencia de aparición de malformaciones congénitas graves comienza a aumentar a partir de dosis superiores a 600 mg/día, siendo más prominente por encima de 1.000 mg/día (Koren et al., 2006).

En el caso del valproico, el tipo de malformaciones congénitas más frecuentes son las que afectan al SNC, con una incidencia de espina bífida de 2,8% (Wyszynski et al., 2005). Otros efectos observados son defectos cardíacos, fisura palatina, anomalías genitales y labio leporino. Al parecer, un síndrome fetal en estrecha relación con la exposición intraútero al valproato fue descrito por primera vez en 1984, y consistía en defectos cardíacos, ligados a ciertas características faciales, tales como el estrechamiento bifrontal, la hipoplasia de la parte media de la cara, el puente nasal ancho, la nariz corta con anteversión de los orificios nasales, el epicanto, el micrognatismo, el surco medio del labio superior superficial, el labio superior fino y el labio inferior grueso. En



ocasiones se asocia un síndrome de abstinencia en el recién nacido, con irritabilidad, angustia, hipotonía y dificultades para comer (DiLiberti et al., 1984; Clayton-Smith y Donnai, 1995).

Además de estos y otros defectos estructurales descritos en la bibliografía, se postula que la exposición *in utero* al valproico puede tener consecuencias a nivel cognitivo, en especial en lo que se refiere a inteligencia verbal. No obstante, estos datos que deberán ser confirmados con estudios prospectivos con mayor número de niños (Vinten et al., 2005).

Dado el conocido potencial teratogéno del 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, siempre que sea posible. Si se utiliza ácido valproico, se recomienda no asociarlo con otros antiepilépticos, administrar la dosis diaria repartida en tres o cuatro tomas y sin sobrepasar los 1.000 mg/día, hacerse controles plasmáticos regularmente y no sobrepasar los 70 µg/ml (Newport et al., 2006). La suplementación con ácido fólico durante el embarazo reduce el riesgo de alteraciones a nivel del túbulo neural, pero su eficacia no se ha probado como profiláctico en mujeres embarazadas en tratamiento con anticonvulsivantes. Algunos autores recomiendan administrar una dosis de cinco mg/día antes y durante, al menos, el primer trimestre de embarazo (Yonkers et al., 2004). También es recomendable realizar un diagnóstico prenatal adecuado mediante ecografía de alta resolución y determinación de alfa-fetoproteína plasmática en la madre, y si es necesario una ecocardiografía fetal entre la semana 16 y 18 del embarazo (Koren et al., 2006).

CARBAMAZEPINA

Además de su uso como antiepiléptico, la carbamazepina tiene otras indicaciones, entre las que se encuentran el trastorno bipolar. Por tanto, es uno de los antiepilépticos que más se ha utilizado. Son varios los registros internacionales sobre el uso de antiepilépticos durante el embarazo y sus posibles efectos teratogénos. La carbamazepina ha mostrado cierto potencial teratogéno en humanos, aunque menor que el del ácido valproico. De los datos obtenidos del registro sueco de malformaciones congénitas, donde se registraron 703 exposiciones a carbamazepina, se obtiene una incidencia de aparición de malformaciones congénitas graves del 4% (2,7-5,7%) (Wide et al., 2004).





El estudio finlandés, con 805 exposiciones a carbamazepina durante el embarazo, calcula un valor de 2,7% (Artama et al., 2005). Por otra parte, del registro de embarazo y epilepsia del Reino Unido, con 900 exposiciones a carbamazepina, se obtiene un valor del 2,2% (1,4-3,4%) de malformaciones congénitas graves asociadas (Morrow et al., 2006). Estos datos no difieren mucho de los observados entre la población general (1,6-3,2%), ni de los obtenidos entre la población expuesta a otros antiepilépticos (3-9%) (Montouris, 2007). Además, la mayoría de los autores coinciden en señalar que este porcentaje aumenta cuando la carbamazepina se asocia a otros antiepilépticos, y en mayor medida cuando el ácido valproico forma parte de dicha asociación.

Al igual que ocurre con el ácido valproico, existe una relación positiva entre el uso de carbamazepina y la aparición de espina bífida. En el caso de carbamazepina, se da en el 1% de los casos, aproximadamente. Otro tipo de malformaciones observadas y asociadas al uso de antiepilépticos, en general, son: alteraciones cardiacas, alteraciones orofaciales (hendidura de paladar, labio leporino), defectos urogenitales (hipospadias) (Montouris, 2007). Datos recientemente publicados, en relación con carbamazepina, encuentran una relación positiva entre la hendidura de paladar y la exposición a carbamazepina durante el embarazo, con una incidencia del 0,45%, lo que supone un riesgo 24 veces mayor al de la población general (95% IC: 7,9-74,4) (Hernández-Díaz et al., 2007).

Además de malformaciones congénitas graves, también se describen otras de tipo menor sin riesgo mortal, y que no producen alteraciones en el desarrollo. Clásicamente, se han descrito agrupaciones de este tipo de anomalías bajo la denominación de «síndrome» en el caso de carbamazepina (Jones et al., 1989; Ornoy y Cohen, 1996), aunque no parece confirmado que siga un patrón, ya que comparte muchos signos con los observados en otros antiepilépticos: hendidura palpebral de tipo mongoloide, epicantero, microcefalia, hipoplasia ungueal, nariz chata, pliegue epicántico, filtrum largo, retraso del desarrollo (Montouris, 2007).

Se desconoce el mecanismo exacto por el cual la carbamazepina es teratógena. Se sospecha que puede ser debido, en parte, a su metabolito epóxido formado en la oxidación de la carbamazepina. De la oxcarbazepina, estructuralmente relacionado con la carbamazepina cabría esperar menor potencial teratógeno al no generar metabolitos de tipo epóxido. Aunque los datos disponibles no indican mayor riesgo que otros antiepilépticos, el número de embarazos todavía es insuficiente para extraer conclusio-



nes definitivas (Perucca, 2005). Por otra parte, en nuestro país no tiene autorización en trastorno bipolar, con lo que no debería utilizarse, sin recurrir al uso compasivo, en embarazadas con esta indicación.

Igual que ocurre con otros antiepilépticos inductores del metabolismo hepático, la carbamazepina puede ocasionar deficiencia de vitamina K, con el consiguiente riesgo de coagulopatía y hemorragia intracraneal en el recién nacido durante las primeras 24 horas de vida. Algunos autores recomiendan la administración oral de 10-20 mg/día a la madre, durante el último mes de embarazo, aunque se necesitan más datos para confirmar la utilidad de la administración prenatal de vitamina K. Sin embargo, hay acuerdo en la importancia de administrar al recién nacido una dosis intramuscular de 1 mg de vitamina K en las primeras horas tras el nacimiento (American Academy of Neurology, 1998; Choulika et al., 2004; Montorius, 2007).

Además, la carbamazepina, por su capacidad inductora del metabolismo hepático, puede interactuar con los anticonceptivos orales, aspecto que hay que tener en cuenta cuando se prescribe a mujeres en edad fértil.

En principio, se recomienda evitar el uso de carbamazepina durante el embarazo. Si esto no es posible, se recomienda utilizarla en monoterapia, en la dosis eficaz más baja y repartida en dos o tres tomas al día, controlando los niveles plasmáticos a medida que avanza el embarazo. Visto el riesgo de malformaciones congénitas graves, también se recomienda administrar una dosis de ácido fólico de 5 mg/día durante los tres meses previos al embarazo; y al menos durante el primer trimestre, realizar una ecografía de alta resolución en la semana 18-20 de embarazo, determinar la concentración plasmática de alfa-fetoproteína materna o del líquido amniótico. En el caso de que se estime necesario, también puede realizarse una ecocardiografía para el diagnóstico prenatal de alteraciones cardíacas. Finalmente, administrar 1 mg intramuscular de vitamina K al recién nacido.

LAMOTRIGINA

La lamotrigina es el antiepiléptico de nueva generación del que se dispone de más experiencia durante el embarazo.



La mayoría de los datos publicados coinciden en señalar que el riesgo teratogénico no aumenta tras la exposición a lamotrigina durante el embarazo (Shor et al., 2007). La excepción es el registro norteamericano de antiepilépticos, que sugiere que el uso de lamotrigina durante el primer trimestre podría incrementar el riesgo de fisuras orales (Holmes et al., 2006). Así pues, de las 564 exposiciones a lamotrigina registradas, hubo 3 casos (0,53%) de fisura de paladar y 2 casos (0,35%) de labio leporino, lo que, si se compara con la prevalencia de la población general, que se estima en 0,016 y 0,021%, respectivamente, la lamotrigina presenta un riesgo relativo de fisura palatina de 32,8 (95% IC, 10,6-101,3) y un riesgo relativo de labio leporino de 17,1 (95% IC, 4,3-68,2). Como consecuencia de estos resultados, las autoridades sanitarias pusieron en conocimiento de los profesionales una nota informativa que alertaba sobre este posible riesgo (AGEMED, 2006). Estos hallazgos, obtenidos de un único estudio, necesitan ser confirmados por otros estudios con mayor número de mujeres, especialmente porque, hasta la fecha, el resto de registros existentes no han corroborado el incremento del riesgo detectado en el registro norteamericano.

La prevalencia de malformaciones congénitas graves, observadas en el registro norteamericano, fue de 2,7% (95% IC, 1,5-4,3%) (Holmes et al., 2006). Este dato coincide con el que se obtiene de la última actualización del registro internacional de lamotrigina en embarazo, establecido por GlaxoSmithKline en 1992, que tiene registrados 31 casos de malformaciones congénitas graves entre 1.155 exposiciones a lamotrigina en monoterapia durante el primer trimestre de embarazo, lo que supone un 2,7% (95% IC, 1,9%-3,8%). Este registro, además, informa sobre 9 casos entre 355 exposiciones durante el mismo periodo a lamotrigina en combinación con otro antiepiléptico que no incluye valproico 2,5% (95% IC, 1,2-4,9%), y 16 casos entre 143 exposiciones a lamotrigina más valproico 11,2% (95% IC, 6,7-17,8%) (GlaxoSmithKline, 2008).

El registro del Reino Unido (Morrow et al., 2006) documentó 21 casos de malformaciones congénitas graves entre 647 exposiciones a lamotrigina durante el embarazo, lo que supone un 3,2% (95% IC, 2,1-4,9%), valor que tampoco resulta significativo frente al de la población general. Sin embargo, al igual que sucedía con la utilización de ácido valproico, Morrow et al., observaron una relación positiva entre la dosis de lamotrigina y el aumento de la tasa de malformaciones congénitas graves observadas, que fue del 5,4% (95% IC, 3,3-8,7%) cuando la dosis diaria total era superior a



200 mg/día. Este hecho tampoco ha podido ser corroborado por el registro internacional de Glaxo (GlaxoSmithKline, 2008).

En cuanto al tipo de malformaciones congénitas graves, descritas tras la exposición a lamotrigina durante el embarazo, no difieren de las observadas con otros antiepilépticos. Tampoco se han comunicado alteraciones dismórficas típicas de otros antiepilépticos clásicos.

Al igual que ocurre con otros antiepilépticos, durante el embarazo suceden cambios fisiológicos que pueden afectar a la concentración de lamotrigina y/o su efecto terapéutico. Se han comunicado disminuciones de la concentración de lamotrigina durante el embarazo, por lo que se recomienda efectuar los ajustes de dosis que sean necesarios para mantener la respuesta clínica. Preferiblemente, debería ser utilizado en monoterapia a la dosis mínima eficaz. Sin embargo, mientras no se confirme adecuadamente la relación entre la dosis de lamotrigina y su efecto teratógico, se recomienda no sobrepasar la dosis 200 mg/día.



BIBLIOGRAFÍA

1. Agencia Española del Medicamento. Nota informativa. Uso de lamotrigina durante el embarazo: riesgo de fisuras orales. También disponible en: <http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/lamotrigina.htm> [Consulta: 7 ago 2008].
2. Artama M, Auvinen A, Raudaskoski T, Isojärvi I, Isojärvi J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* 2005;64:1874-8.
3. Choulika S, Grabowski E, Holmes LB. Is antenatal vitamin K prophylaxis needed for pregnant women taking anticonvulsants? *Am L Obstet Gynecol* 2004;190:882-3.
4. Clayton-Smith J, Donnai D. Fetal valproate syndrome. *J Med Genet* 1995;32:724-7.
5. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271:146-5.
6. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, Curry CJ. The fetal valproate syndrome. *Am J Med Genet* 1984;19:473-81.
7. Freeman MP. Bipolar disorder and pregnancy: risks revealed. *Am J Psychiatry* 2007;164:1771-3.
8. García L, Cardona X, Cuesta L, Delgado L, Grau M, Lasheras MG, et al. Recomendaciones terapéuticas en el embarazo, el posparto y la lactancia. En Soler-Insa PA y Gascón J y Comité de Consenso de Catalunya en Terapéutica de los Trastornos Mentales eds. Recomendaciones terapéuticas en los trastornos Mentales. Barcelona: Ars Médica; 2005. p. 447-96.
9. Gentile S. Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipolar Disorders* 2006;8: 207-20.
10. GlaxoSmithKline. The lamotrigine pregnancy registry [Interim Report]. Wilmington, NC: Kendle International Inc; Disponible en: <http://pregnancyregistry.gsk.com/lamotrigine.html> [Accedico el 7 agosto de 2008].
11. Hernández-Díaz S, Smith CR, Wyszynski DF, Holmes LB. Risk of major malformations among infants exposed to carbamazepine during pregnancy. *Birth Defects Research (Part A)* 2007;79:351-80.
12. Holmes LB, Wyszynski DF, Baldwin EJ, Habecker E, Glassman LH, Smith CR. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy [Abstract]. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006;76:318.
13. Jones KL, Lacro RV, Johnson KA, Adams J. Pattern of malformations in the children of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 1989;320:1661-6.
14. Koren G, Nava-Ocampo AA, Moretti ME, Sussman R, Nulman I. Major malformations with valproic acid. *Can Fam Physician* 2006;52:441.



15. 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;132:441-4.
16. Leibenluft E. Women with bipolar illness: clinical and research issues. *Am J Psychiatry* 1996;153:163-73.
17. Montouris G. Importance of monotherapy in women across the reproductive cycle. *Neurology* 2007;69:S10-6.
18. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. 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.
19. Newport DJ, Fisher A, Graybeal S, Store Z. Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia. En AF Schatzberg y CB Nemeroff, eds. *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona: Masson; 2006. p. 1237-77.
20. NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Quick reference guide clinical guideline N.º 38. July (versión española publicada en 2007). También disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG038quickrefguide.pdf>.
21. Ornoy A, Cohen E. Outcome of children born to epileptic mothers treated with carbamazepine during pregnancy. *Arch Dis Child* 1996;75:517-20.
22. Ortigado A, García A, Jiménez JM. Anomalía de Ebstein y exposición al litio en el embarazo. *An Pediatr* 2006;65:626-42.
23. Perucca E. Birth defects after prenatal exposure to antiepileptic drugs. *The Lancet Neurol* 2005;4:781-6.
24. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). *Epilepsia* 1998;39:1226-31.
25. Schou M, Goldfield MD, Weinstein MR, Villeneuve A. Lithium and pregnancy, I: report from the Register of Lithium Babies. *Br Med J* 1973;2:135-6.
26. Shor S, Koren G, Nulman I. Teratogenicity of lamotrigine. *Can Fam Physician* 2007;53:1007-9.
27. Vajda FJ, Eadie MJ. Maternal valproate dosage and foetal malformations. *Acta Neurol Scand* 2005;112:137-43.
28. Viguera AC, Whitfield TH, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: Prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007;164:1817-24.



29. Vinten J, Adab N, Kini U, Gorry J, Gregg J, Baker GA.; Liverpool and Manchester Neurodevelopment Study Group. Neuropsychological effects of exposure to anticonvulsant medication in utero. *Neurology* 2005;64:949-54.
30. Yonkers KA, Wisner KL, Stowe Z, Leibenluft E, Cohen L, Miller L, et al. Management of bipolar disorder during pregnancy and the postpartum period. *Am J Psychiatry* 2004;161:608-20.
31. Wide K, Winbladh B, Källén B. Major malformations in infants exposed to antiepileptic drugs in utero, with emphasis on carbamazepine and valproic acid: a nation-wide, population-based register study. *Acta Paediatr* 2004;93:174-6.
32. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;64:961-5.



7. Uso de fármacos para drogodependencias en el embarazo

INTRODUCCIÓN

La dramática experiencia del hipnótico talidomida, con la grave repercusión que su utilización durante el embarazo tuvo en el feto, allá en los comienzos de los años sesenta, obligó al estamento sociosanitario (médicos, farmacólogos, laboratorios, administración, etc.) a extremar la utilización de medicamentos durante la gestación (Sweetman, 2003).

Los psicofármacos, por su parte, han sido y siguen siendo considerados por la población general, unos medicamentos de gran riesgo, debido a su área de impacto, que es el cerebro, al que todo lo que rodea sigue siendo algo mágico, trascendente, misterioso. De aquí, la cautela con todo aquello que pueda transformar, modificar el curso contenido del pensamiento e influir en nuestras emociones y sentimientos, aplacándolos o estimulándolos. Y más todavía, cuando estamos en presencia de medicamentos que delimitan tenuemente la línea de la cordura, de la locura.

Se establecen precauciones, temores, incluso defensas a la hora de aceptar la toma de un psicofármaco. Continuamente se interpela al médico sobre los posibles efectos no deseados, adversos; sobre la dosis mínima eficaz; la duración del tratamiento, etc. (Melmon et al., 1982).

Pero, a la vez que existen recelos en general en torno a los medicamentos del cerebro, hay una parte de la población que ha roto todos los límites y cuidados referidos a la toma de sustancias que pueden alterar sus mecanismos cerebrales de percibir, pensar y sentir. Desde hace unos años, los sanitarios asistimos perplejos al gran consumo de drogas, desde el tabaco hasta los opiáceos, y al creciente abuso de psicofármacos, so-



bre todo tranquilizantes. Estos fenómenos han dado lugar a una población de drogodependientes que buscan su dosis diaria en los estancos, los bares, las farmacias y consultas y en «la calle» (Goldstein, 1995).

Entre estos drogodependientes se encuentra un gran número de mujeres, en edad fértil, que, lógicamente, se quedan embarazadas, y lo hacen muchas veces sin dejar de consumir su droga. La combinación de embarazo y consumo de sustancias pone en un brete al médico, ginecólogo, psiquiatra, neonatólogo. Éste tiene ante sí un gran desafío y una responsabilidad profesional, al tener que asumir un tratamiento de deshabitación que beneficie a la madre y a su criatura, con medicamentos a veces no exentos de efectos no deseados (Robador et al., 1984).

Mencionaremos los principales fármacos utilizados en el tratamiento de las drogodependencias y su posible uso durante el embarazo y la lactancia.

FÁRMACOS ESPECÍFICOS

ACAMPROSATO

Es conocido también como «ácido acetilhomotaurinato cálcico». Se utiliza en la fase de deshabitación alcohólica, junto con la psicoterapia, para intentar prevenir la recaída. No actúa como aversivo, sino como presumible reductor del *craving* y su utilización. No ha sido aprobado por la FDA y su utilización está principalmente circunscrita a Europa (Soyka, 1995). Sus efectos adversos más frecuentes son diarrea, náuseas y vómito, dispepsia y, en menor medida, exantema, prurito y disfunción sexual.

Aunque no se ha demostrado fetotoxicidad ni teratogenicidad, su uso está desaconsejado durante el embarazo y la lactancia, así como en hipercalcemia, litiasis renal e insuficiencia hepática y renal (Ades y Lejoyeux, 1993).

BUPRENORFINA

Es un opiáceo de síntesis que se ha utilizado preferentemente como analgésico en el cáncer. En el campo de las drogodependencias, está siendo muy utilizado en países como Francia, como alternativa a la metadona, en programas de mantenimiento con agonistas (Auriacombe et al., 1999; Roncero y Casas, 2005).



Tiene una mayor seguridad que la metadona, al tener un menor riesgo de depresión respiratoria central. Se emplea en dosis variables, pero generalmente es eficaz entre 8-16 mg/día por vía sublingual. Se puede administrar diariamente, a días alternos o cada tres días.

La buprenorfina se puede utilizar durante el embarazo, pero existe menos experiencia que con metadona, por lo que, hasta la fecha, no la ha reemplazado en este periodo (Fischer et al., 2000). Se ha descrito un síndrome de abstinencia en el neonato, de intensidad y desarrollo temporal diferente al de la metadona (Johnson et al., 2001), así como su posible implicación en algún caso de muerte súbita (Kahila et al., 2007).

Existe una nueva presentación combinada de buprenorfina-naloxona, que evita el consumo sobreenvenido de heroína o metadona por vía endovenosa, al precipitar un síndrome de abstinencia leve, pero lo suficientemente desagradable, como para evitar el refuerzo y prevenir la recaída. No se conoce su utilidad durante el embarazo, pero por la asociación del antagonista naloxona, su empleo no se recomienda para mujeres embarazadas.

BUPROPIÓN

Es un antidepresivo que se cree que actúa inhibiendo la recaptación de la noradrenalina y la dopamina, con efecto mínimo en la recaptación de la serotonina, y como antagonista no competitivo del receptor nicotínico (Roddy, 2004). Además de emplearse como antidepresivo, tiene utilidad en la deshabituación tabáquica, al incidir en el circuito cerebral de la recompensa, disminuyendo la apetencia por fumar y mitigando la intensidad del síndrome de abstinencia nicotínico. Se da en dosis no superiores de 300 mg/día, repartido en dos tomas (Holm y Spencer, 2000; Saiz et al., 2004).

Como efecto adverso más grave, se ha descrito la crisis convulsiva, que aparece en una proporción de 1/1.000 (0,1%), estando relacionado con antecedentes convulsivos del usuario, o factores reductores del umbral convulsivo, como traumatismos craneoencefálicos, tumores cerebrales, cuadros de privación alcohólica, uso de psicoestimulantes, diabetes tratada con hipoglucemiantes orales o insulina y bajo peso (Aubin, 2002). Además, es muy frecuente que produzca insomnio y facilite la aparición de cefalea (Shepherd, 2005). Su uso está contraindicado en TAB, trastornos de la alimentación y en cirrosis hepática grave.

El bupropión está clasificado por la FDA en el grupo C. Se sabe que atraviesa la barrera placentaria y se excreta por la leche materna. Su uso no se ha relacionado con tera-



togenicidad, bajo peso en los niños, prematuridad o un riesgo superior de aborto. Sin embargo, sólo se ha estudiado en series pequeñas (Chun-Fai-Chan et al., 2005), por lo que la limitada existencia disponible no aconseja su uso como fármaco de primera línea en la deshabitación tabáquica en el embarazo, salvo tras una adecuada valoración riesgo-beneficio (Chan et al., 2005).

Por su perfil de secundarismos, el bupropión no debe usarse en preeclampsia o en embarazadas con riesgo de sufrir convulsiones o que presenten náuseas o vómitos intensos.

CARBIMIDA

También conocida como «cianamida cálcica», actúa inhibiendo la aldehído-deshidrogenasa hepática. Se utiliza como aversivo en el tratamiento de la dependencia alcohólica, en la fase de deshabitación. No está clasificada por la FDA.

Aunque no tenga una contraindicación farmacológica específica, no se debe utilizar durante el embarazo ni la lactancia, ya que si la mujer bebiera alcohol, se produciría una intoxicación por acetaldehído con repercusiones cardiovasculares, respiratorias y sistémicas, y riesgo de aborto o parto prematuro (Peachey et al., 1981).

CLOMETIAZOL

Se utiliza como hipnótico en ancianos y en la desintoxicación alcohólica para prevenir posibles crisis convulsivas y la aparición de un delirium tremens. Su utilización también se ha descrito en eclampsia y preeclampsia o toxemia gravídica, para evitar las crisis convulsivas, lo que puede desencadenar efectos sedantes, hipotonía muscular y dificultades respiratorias en el neonato (Johnson, 1976; Word y Renou, 1978).

Pese a lo anteriormente señalado, está contraindicado para tratar la dependencia alcohólica en la mujer embarazada, sobre todo en el primer trimestre de gestación.

DISULFIRAM

Se utiliza de la misma manera que la carbimida, como aversivo alcohólico, en un programa de deshabitación alcohólica, con conocimiento del paciente y como complemento a la psicoterapia. Está contraindicado por la misma razón que la cianamida y por haberse descrito la aparición de dos casos de malformaciones congénitas, de afectación de extremidades, en niños cuyas madres tomaron disulfiram durante el embarazo (Nora, 1977).



METADONA

Es un agonista opiáceo sintético que se utiliza como tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos para intentar reducir el consumo de heroína, evitar las conductas de riesgo de la vía endovenosa y facilitar la reinserción y rehabilitación social del dependiente (Dole y Nyswander, 1965). Su uso durante el embarazo es muy importante para evitar el riesgo de aborto en el primer trimestre y la prematuridad y parto precoz en el último.

Se utilizan dosis variables. Si la paciente la estaba tomando ya antes del embarazo, es probable que la progesterona acelere su metabolismo por activación enzimática, lo que hará necesario corregir al alza la dosis habitual (Pond et al., 1985; Wolf et al., 2005).

En embarazadas que toman metadona o buprenorfina se ha descrito un riesgo de aborto del 3-4%, bastante inferior al de las mujeres que siguen consumiendo heroína durante la gestación, que tienen un 10-20% más de riesgo de sufrir un aborto (Kashiwagi et al., 2005). No se adquiere tolerancia al estreñimiento, lo que puede ser especialmente incómodo durante el embarazo.

La dosis adecuada es la que sea clínicamente efectiva para evitar los síntomas de abstinencia sin riesgo de sobredosis. De esa manera, se logrará mantener la abstinencia de heroína y una mayor retención en el programa de mantenimiento, aumentando la posibilidad de que el parto tenga lugar a término, con un buen desarrollo pondoestatural en el neonato y un síndrome de abstinencia de la menor intensidad posible. La posología diaria oscila entre los 20 y los 80 mg, a ser posible repartida en dos tomas, para evitar la sobreexposición del feto (Robador et al., 2001).

La metadona se puede utilizar durante la lactancia. Se ha descrito, aunque parece improbable que fuera por su toma, la muerte de un lactante cuya madre tomaba metadona (Smialek, 1977).

NALOXONA Y NALTREXONA

Son antagonistas opioides y se diferencian en su vida media plasmática y en las vías de administración, la naloxona por vía parenteral y la naltrexona por vía oral.

La naloxona se utiliza principalmente en adultos para revertir totalmente o parcialmente una sobredosis de opiáceos, sobre todo la depresión respiratoria. También tiene la misma indicación en el neonato que sufre una depresión respiratoria inducida por opiá-



ceos. Se utiliza por vía endovenosa, IM o subcutánea, con la siguiente dosificación: en adultos 0,4 mg cada 2-3 minutos, hasta alcanzar respuesta, y no sobrepasando 1,2 mg; en niños se dan 5-10 mcg/kg de peso, cada 2-3 minutos, hasta un máximo de 30 mcg/kg. Es necesario disponer de respiración asistida complementaria y oxigenoterapia.

Como se ha indicado anteriormente, la naloxona también está comercializada para tratamientos de mantenimiento, en presentación conjunta en comprimidos con buprenorfina. Esta modalidad está contraindicada en el embarazo, pese a estar categorizada en el grupo B.

La naltrexona se usa en casos de dependencia a opiáceos en los denominados «programas libres de drogas», una vez desintoxicado el paciente, para evitar la recaída, ya que bloquea los receptores opioides (Bedate et al., 1995). No existe gran experiencia durante la gestación, que generalmente se considera una contraindicación relativa, por lo que no se recomienda su uso, salvo que así lo aconseje una cuidadosa valoración riesgo-beneficio (Pereiro Gómez et al., 2002). Un estudio australiano encontró que el implante de naltrexona podría ser útil en embarazadas para la desintoxicación y posterior mantenimiento (Hulse et al., 2002). En todo caso, puesto que disminuye el deseo o la apetencia por la heroína, se debe emplear con mucho cuidado y sólo en pacientes muy motivadas, ya que la recaída muy frecuente y la toma de naltrexona precipitarían un síndrome de abstinencia.

También se emplea la naltrexona en programas de deshabituación alcohólica, junto con la psicoterapia, por su capacidad para bloquear los mecanismos de recompensa y prevenir así la recaída al disminuir el *craving*. Existe una cierta controversia sobre su efectividad. Hay estudios que concluyen que es eficaz tanto en monoterapia (Latt et al., 2002), como en tratamientos conjuntos de índole psicosocial (Anton et al., 2006), pero también se han publicado ensayos en los que no se apreció un efecto significativo (Krystal et al., 2001). En los EE. UU. se ha comercializado para esta indicación en una presentación depot subcutánea, pero en nuestro país sólo se dispone de presentaciones orales que no parece prudente utilizar en el embarazo, al no estar muy clara la relación riesgo-beneficio.

NICOTINA

La Terapia Sustitutiva de Nicotina (TSN) se basa en la utilización de nicotina, en presentaciones no fumadas, en forma de parches, comprimidos y chicles. El spray o aerosol



está clínicamente postergado por su alto potencial adictivo. La TSN se utiliza para evitar el síndrome de abstinencia tabáquico y lograr dejar de fumar (Stead et al., 2008).

No existen contraindicaciones absolutas, salvo el infarto agudo de miocardio reciente, por lo que se puede utilizar durante el embarazo para ayudar a la gestante a dejar de fumar (Benowitz, 1991).

Se aconseja utilizar preferentemente la vía oral: chicles de 2-4 mg o comprimidos de 1 mg de nicotina, en una dosis total no superior a 12 piezas diarias. Se desaconsejan los parches en general y los de 24 horas en particular, para evitar la exposición sostenida del feto a la nicotina. No se recomienda la TSN durante el segundo trimestre de embarazo, por su posible efecto sobre los receptores nicotínicos cerebrales que se desarrollan en ese momento, pero ha de tenerse en cuenta que siempre es peor que la madre siga fumando (Nerín de la Puerta y Córdoba, 2004).

La TSN debe durar un mínimo de ocho semanas y no debería sobrepasar los cuatro meses. Como es obvio, está totalmente contraindicado aplicar los parches en la región toraco-abdominal de la embarazada (Hackman et al., 1999). Aunque un estudio reciente ha relacionado TSN durante el embarazo con malformaciones fetales (Morales-Suárez et al., 2006), su diseño no muy preciso pone en entredicho sus conclusiones (Jiménez Ruiz et al., 2006).

VARENICLINA

Es un agonista parcial selectivo del subtipo alfa4-beta2 de los receptores nicotínicos de la acetilcolina (Tapper et al., 2004), al que se une con gran afinidad y selectividad, impidiendo la unión al mismo de la nicotina, lo que limita la descarga placentera de dopamina al bloquear al sistema dopaminérgico mesolímbico. El usuario experimenta una sensación de saciación relativa y un leve síndrome de abstinencia, muy tolerable, facilitándose así la deshabituación tabáquica.

La vareniclina se usa en población general, de forma parecida al bupropión, en cuanto a que durante la primera semana de tratamiento se puede fumar. Se comienza con una dosis de 0,5 mg durante los primeros tres días en el desayuno, para posteriormente añadir una toma más también de 0,5 por la tarde-noche. El tratamiento se ajusta posteriormente en dos tomas de 1 mg, que se continúan durante 2-3 meses, momento en que finaliza el tratamiento. La supresión del fármaco no se acompaña de efecto rebote o síntomas de discontinuidad o deprivación farmacológica (Zierler-Brown y Kyle, 2007).



Ha de usarse con mayor precaución en pacientes con insuficiencia renal, ya que se excreta en un 92% por vía renal. No se elimina ni metaboliza por vía hepática, y no interviene en el sistema del citocromo p450, lo que permite su uso en pacientes hepáticos y la utilización conjunta con otros fármacos (Tonstad et al., 2006).

Con respecto a su uso durante el embarazo, la vareniclina se encuentra en el grupo C de la FDA, lo que equivale a que no se han detectado efectos teratogénicos, aunque sí se ha descrito una reducción del peso fetal en ensayos con animales de laboratorio. Por esto, su uso durante el embarazo se restringirá a las situaciones en que resulte oportuno tras una adecuada consideración de los riesgos y beneficios esperados.

Es importante señalar que la vareniclina, aunque en general es muy bien tolerada, presenta con frecuencia efectos no deseados como náuseas, vómitos, flatulencia, cefalea, insomnio y estreñimiento; síntomas muy frecuentes, por otra parte, en el embarazo y en la cesación tabáquica (Reeves et al., 2006).



BIBLIOGRAFÍA

1. Ades J, Lejoyeux M. Clinical evaluation of acamprosate to reduce alcohol intake. *Alcohol* 1993;(2):275-78.
2. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence. The COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003-17.
3. Aubin HJ. Tolerability and safety of sustained-release bupropion in the management of smoking cessation. *Drugs* 2002;62:45-52.
4. Auriacombe M, Fatséas M, Dubernet J, Daulouède JP, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict* 2004;13:517-28.
5. Bedate J, Bobes J, Ochoa E, Solé J. Evaluación del tratamiento de los heroinómanos con naltrexona. Estudio multicéntrico. En: Casas Brugué M, Gutiérrez Fraile M, San Molina L eds: *Avances en Drogodependencias. Tratamientos Farmacológicos*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1995. p. 129-68.
6. Benowitz NL. Nicotine replacement therapy during pregnancy. *JAMA* 1991;266:3174-77.
7. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Fayez I, Kalra S, Voyer-Lavigne S, Boshier A, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol* 2005;192:932-36.
8. Chan B, Einarson A, Koren G. Effectiveness of bupropion for smoking cessation during pregnancy. *J Addict Dis* 2005;24:19-23.
9. Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. a clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965;193:646-50.
10. Fischer G, Johnson RE, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Weninger M, et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction* 2000;95:239-44.
11. Goldstein A. *Adicción*. 1.ª ed. Barcelona: Neurociencias; 1995.
12. Hackman R, Kapur B, Koren G. Use nicotine patch by pregnant women. *N Engl J Med* 1999;341:1700.
13. Holm K, Spencer CM. Bupropion: a review of its use in the management of smoking cessation. *Drugs* 2000;59:1007-24.
14. Hulse G, O'Neill G. Using naltrexone implants in the management of the pregnant heroin user. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2002;42:569-73.
15. Jiménez CA, Fagerström KO, Ruiz JJ, Cicero A. Terapia sustitutiva con nicotina. En: Barrueco M, Hernández M, Torrecilla M. eds. *Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo* Madrid: ERGON-GSK; 2006. p. 177-203.



16. Johnson RA. Adverse neonatal reaction to maternal administration of intravenous chlormetiazol and diazoxide. *Br Med J* 1976;1:943.
17. Johnson RE, Jones HE, Jasinski DR, Svikis DS, Haug NA, Jansson LM, et al. Buprenorphine treatment of pregnant opioid-dependent women: maternal and neonatal outcomes. *Drug Alcohol Depend* 2001;63:97-103.
18. Kahila H, Saisto T, Kivitie-Kallio S, Haukkamaa M, Halmesm E. A prospective study on buprenorphine use during pregnancy: effects on maternal and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:185-90.
19. Kashiwagi M, Arlettaz R, Lauper U, Zimmermann R, Hebisch G. Methadone maintenance program in a Swiss perinatal center, management and outcome of 89 pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005;84:140-4.
20. Krystal JH, Cramer JA, Krol WF, Kirk GF, Rosenheck RA. Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *N Engl J Med* 2001;345:1734-9.
21. Latt NC, Jurd S, Houseman J, Wutzke SE. Naltrexone in alcohol dependence: a randomised controlled trial of effectiveness in a standard clinical setting. *Med J Aust* 2002;176:530-4.
22. Melmon KL, Gilman AE, Mayer SE. Principios de la Terapéutica. En Goodman LS, Gilman AE eds. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. Buenos Aires: Panamericana; 1982.
23. Morales MM, Bille C, Christensen K, Olsen J. Smoking habits, nicotine and congenital malformations. *Obstet Gynecol* 2006;107:51-7.
24. Nerín de la Puerta I, Córdoba R. Tratamiento farmacológico. *Terapia Sustitutiva con Nicotina*. *Adicciones* 2004;16:265-74.
25. Nora AH, Nora JJ, Blu J. Limb-reduction anomalies in infants born to disulfiram-treated alcoholic mothers. *Lancet* 1977;2:664.
26. Peachey JE, Brien JF, Roach CA, Loomis CW. A comparative review of the pharmacological and toxicological properties of disulfiram and calcium carbimide. *J Clin Psychopharmacol* 1981;1:21-6.
27. Pereiro C, Jiménez JM, López N, Llorente JM, Sanz MA. Opiáceos: desintoxicación, programas libres de drogas y con naltrexona, comunidades terapéuticas. En: Fernández JJ, Gutiérrez E y Marina PA eds. *Actuaciones clínicas en trastornos adictivos*. Barcelona: Aula Médica; 2002. p. 243-301.
28. Pond SM, Kreek MJ, Tong TG, Raghunath J, Benowitz NL. Altered methadone pharmacokinetics in methadone maintained pregnant women. *J Pharmacol Exp Ther* 1985;233:1-6.
29. Reeves K, Watstaky E, Williams K, Azoulay S, Billing B, Gong J. The safety of varenicline taken for 52 weeks for smoking cessation. POSTER 12th Annual Meeting SRNT Orlando. Florida, USA. 2006.



30. Robador A, Fernández J, Martínez M, Uribarren A. Heroína y Embarazo en Drogodependencias un Reto Multidisciplinar. Tomo I. Vitoria-Gasteiz: Servicio Central de Publicaciones. Gobierno Vasco 1984;259-64.
31. Robador A, Aldama E, Segarra R, Fernández J. Embarazo y Toxicomanías. En Pichot P, Ezcurra J eds. Diagnóstico diferencial y racionalización del tratamiento psicofarmacológico. Madrid: Aula Médica; 2001. p. 591-606.
32. Roddy E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ* 2004;328:509-11.
33. Roncero C, Casas M. Eficacia clínica de la buprenorfina. *Trastornos Adictivos* 2005;7:23-6.
34. Rubio G, Blázquez A. Guía Práctica de Intervención en el Alcoholismo. Agencia Antidroga. Consejería de Sanidad. Madrid. 2000.
35. Saiz PA, García-Portilla MP, Martínez S, Bascarán MT, Paredes B, Bobes J. Tratamiento farmacológico: Psicofármacos. *Adicciones* 2004;16:275-87.
36. Shepherd G. Adverse effects associated with extra doses of bupropion. *Pharmacotherapy* 2005;25:1378-82.
37. Smialek JE, Monforte JR, Aronow R, et al. Methadone deaths in children: a continuing problem. *JAMA* 1977;238:2516-17.
38. Smialek JE, Monforte JR. Toxicology and sudden infant death. *J Forensic Sci* 1977;22:757-62.
39. Soyka M. Acamprosate in relapse prevention of alcoholism. Berlin: Springer-Verlag; 1996;155-73.
40. Stead LF, Perera R, Bullen C, Mant D, Lancaster T. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2008.
41. Sweetman SC. Martindale: Guía completa farmacoterapéutica. 1.ª ed. Barcelona: Pharmaeditores; 2003.
42. Tapper AR, McKinney SL, Nashmi R, Schwarz J, Deshpande P, Labarca C, et al. Nicotine activation of alpha4* receptors: sufficient for reward, tolerance and sensitization. *Science* 2004;306:1029-32.
43. Tonstad S, Tønnesen P, Hajek P, Williams KE, Billing CB, Reeves KR.; for the Varenicline Phase 3 Study Group. Effect of maintenance therapy with varenicline on smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;296:64-71.
44. Wolff K, Boys A, Rostami-Hodjegan A, Hay A, Raistrick D. Changes to methadone clearance during pregnancy. *Eur J Clin Pharmacol* 2005;61:763-8.
45. Wood C, Renou P. Sleepy and hypotonic neonates. *Med J Aust* 2005;2:73.
46. Zierler-Brown SI, Kyle JA. Oral varenicline for smoking cessation. *Ann Pharmacother* 2007;41:95-9.



Parte II.

Psicofarmacología en la lactancia

8. Psicofármacos para drogodependencias y lactancia
9. Resto de psicofármacos y lactancia

8. Psicofármacos para drogodependencias y lactancia

INTRODUCCIÓN

Si desde siempre sabemos que la naturaleza es sabia, es evidente que los conocimientos médicos actuales que vamos adquiriendo corroboran el aserto anterior, sobre todo los concernientes a la fisiología.

Así, la lactancia materna ha demostrado ser el mejor método de alimentación del neonato, porque, además del aporte energético y plástico, contribuye a reducir la incidencia de patología infecciosa en el recién nacido: diarrea vírica, enterocolitis, otitis media, infección respiratoria por virus sincitial respiratorio. La lactancia protege al niño de la aparición de alergias alimentarias, colitis ulcerosa o enfermedad de Crohn y, además, disminuye su riesgo de muerte súbita (Hale e Ilett, 2002).

La lactancia también es beneficiosa para reducir el riesgo de hemorragia posparto y fomentar una mejor y más rápida involución uterina. Asimismo, disminuye el riesgo de cáncer de mama y de ovario y favorece un mejor contacto emocional entre madre y recién nacido.

Todo lo descrito anima a médicos pediatras y madres a instaurar y respaldar la lactancia como el mejor método nutricional e inmunológico existente. Por este motivo, interrumpir, o no iniciar la misma por la toma de un medicamento genera, muy a menudo, un conflicto de intereses que hace muy necesario valorar el riesgo-beneficio, entre suspender la toma del fármaco, continuar con el mismo, retirar la lactancia o mantener ambas opciones.

Afortunadamente, sabemos, aunque hay excepciones, que menos del 1% del medicamento ingerido por la madre llegará a la leche y de ésta al lactante. Esto contribuye a





que la toma de muchos psicofármacos por parte de la madre que amamanta sea relativamente segura y sin graves consecuencias para el niño.

De todos modos, al igual que en el embarazo, se aconseja evitar la toma de medicamentos siempre que sea posible. Si, a pesar de todo, fuera necesario, hay que prescribir los que ofrezcan mayor seguridad y de los que se tenga más información sobre la experiencia en la lactancia. Como norma general, se deben usar los de vida media plasmática corta y que tengan una unión a proteínas elevada y biodisponibilidad oral baja (Hale e Ilett, 2002). Se debe aconsejar a la madre que amamante antes de la toma de medicación, para reducir las concentraciones del fármaco en la leche.

Las madres drogodependientes deben decidir entre iniciar y continuar la lactancia natural u optar por la lactancia artificial. Generalmente, se decide la lactancia artificial, por las dificultades de la madre adicta para responsabilizarse de los cuidados infantiles, que delega en otras personas de su entorno (madre, hermanos o servicios sociales y de protección de menores), lo que sólo permite la lactancia artificial como garantía del cuidado básico del neonato.

PSICOFÁRMACOS ESPECÍFICOS PARA DROGODEPENDENCIAS Y LACTANCIA

ACAMPROSATO

Es un medicamento actualmente poco utilizado en deshabituación alcohólica y que está contraindicado durante la lactancia. Una alternativa sería la naltrexona, como reductor de recompensa en caso de nuevo consumo de alcohol, acompañada de psicoterapia.

BENZODIAZEPINAS

Se deben usar muy puntualmente, de forma esporádica. En general, se aconsejan las de vida media corta, desde el midazolam hasta el alprazolam, y como alternativa de éste el lorazepam (Soderman y Matheson, 1988). Aunque se deben evitar las de vida media larga como el diazepam, porque pueden acumularse de forma progresiva y producir sedación, disminución de fuerza de succión y menor ganancia de peso (Bennett 1997; Ilett et al., 1997), el clonazepam puede ser una alternativa.



BUPRENORFINA

El uso de la buprenorfina en programas de mantenimiento con opiáceos está poco extendido en nuestra sociedad, aunque hay una gran experiencia en Francia. Se excreta mínimamente en la leche y se calcula que el lactante recibe entre 1-1,4% de la dosis materna, cantidad que se considera clínicamente irrelevante (Grimm et al., 2005). Aunque la buprenorfina puede elevar la prolactina en suero, no parece que esta acción sea importante, ya que no interfiere con la capacidad de iniciar y mantener la lactancia (Saarialho-Kere et al., 1987).

BUPROPIÓN

Se excreta en leche materna, aunque no se ha llegado a detectar en plasma del lactante (Baab et al., 2002). La American Academy of Pediatrics considera que hay que ser cauteloso con su uso (AAP, 2001).

CLOMETIAZOL

Se le considera un psicotropeo poco seguro durante la lactancia, por lo que hay que valorar el riesgo-beneficio y considerar otras alternativas en la desintoxicación alcohólica de la madre lactante.

DISULFIRAM

Está contraindicado en la lactancia, porque el acúmulo de acetaldehído, si la madre bebiera alcohol, podría tener graves repercusiones en el lactante.

METADONA

No está contraindicada en el embarazo ni en la lactancia de las madres dependientes a opiáceos. La AAP la considera compatible con la lactancia.

Se elimina por la leche materna, por lo que si la madre realizó tratamiento de mantenimiento durante el embarazo es útil en la lactancia, al contribuir a mitigar el síndrome de abstinencia de opiáceos en el recién nacido. Aun así, puesto que la cantidad de metadona que pasa a la leche es pequeña (2-2,5% de la tomada por la madre), será preciso tratar al niño con opiáceos como paregórico o tintura de opio para reducir el síndrome de abstinencia (Philipp et al., 2003; Meites, 2007; Jansson et al., 2008). Es muy importante evitar la interrupción súbita de la lactancia natural, si se está tomando metadona, para evitar que aparezca un síndrome de abstinencia en el niño.





Dosis maternas superiores a 100 mg/día de metadona pueden producir en el lactante sedación, somnolencia y dificultad para la succión. Se ha descrito la aparición de gactorrea con dosis moderadas de 40 mg/día (Bennet y Whale, 2006).

NALTREXONA

La naltrexona se utiliza en los llamados «programas libres de drogas», utilizada como antagonista opiáceo, así como en programas de deshabituación alcohólica, como inhibidor del circuito de recompensa cerebral. Se elimina en cantidad mínima por la leche materna, en la que no rebasa un 0,86% de la dosis tomada por la madre (Chan et al., 2004). Aunque no se han descrito efectos adversos para el lactante, no está categorizada por la AAP.

NICOTINA

La nicotina, en cualquiera de sus presentaciones (chicles, comprimidos, parches, etc.) se excreta y elimina por la leche materna, por lo que en principio se debe desaconsejar su toma durante la lactancia. Pese a ello, es preferible su uso en forma de Terapia Sustitutiva de Nicotina a que la madre siga fumando, ya que la mínima cantidad presente en la leche ofrece al niño, a cambio, la posibilidad de un ambiente libre de humo de tabaco (Nerín y Córdoba, 2004).

VARENICLINA

La vareniclina se excreta por la leche materna. Al desconocerse todavía sus posibles reacciones adversas en el lactante, no se aconseja su uso durante la lactancia.



BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics (AAP). Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
2. Baab SW, Peindl KS, Piontek CM, Wisner KL. Serum bupropion levels in two breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry* 2002;63:910-1.
3. Bennet J, Whale R. Galactorrhoea may be associated with methadone use. *BMJ* 2006;332:1071.
4. Bennet PN. *Drugs and Human Lactation*. WHO Working Group 2^a ed. Amsterdam: Elsevier; 1997.
5. Chan CF, Page-Sharp M, Kristensen JH, O'Neil G, Ilett KF. Transfer of naltrexone and its metabolite 6beta-naltrexol into human milk. *J Hum Lact* 2004;3:322-6.
6. Grimm D, Pauly E, Poschl J, Linderkamp O, Skopp G. Buprenorphine and norbuprenorphine concentrations in human breast milk samples determined by liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 2005;27:526-30.
7. Hale TW, Ilett KF. *Drug therapy and breastfeeding: From theory to clinical practice*. London: Parthenon Publishing; 2002.
8. Hale TW. *Medications and mothers' milk*. 10th Ed. Amarillo, Tex: Pharmasoft Medical; 2002.
9. Ilett KF, Kristensen JH, Begg EJ. Drugs distribution in human milk. *Austr Presc* 1997;20:35-40.
10. Jansson LM, Choo R, Vélez ML, Harrow C, Schroeder J, Shakleya DM, et al. Methadone Maintenance and Breastfeeding in the Neonatal Period. *Pediatrics* 2008;121:106-14.
11. Meites F. Opiate exposure in breastfeeding newborns (letter). *J Hum Lact* 2007;23:13.
12. Nerín I, Córdoba R. Tratamiento farmacológico. *Terapia Sustitutiva con Nicotina*. Adicciones 2004;16:265-74.
13. Philipp BI, Morewood A, O'Brien S. Methadone and breastfeeding: new horizons. *Pediatrics* 2003;111:1429-30.
14. Saarialho-Kere V, Mattila MJ, Paloheino M, Seppälä T. Effects of buprenorphine and amitriptyline in healthy volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33:139-46.
15. Soderman P, Matheson I. Clonazepam in breast milk (letter). *Eur J Pediatr* 1988;147:212-3.



9. Resto de psicofármacos y lactancia

INTRODUCCIÓN

Actualmente se considera que la lactancia materna ofrece múltiples ventajas sobre el desarrollo del recién nacido. La AAP establece que la lactancia materna constituye la mejor y única fuente alimenticia que necesita el bebé durante los primeros seis meses de vida (American Academy of Pediatrics, 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 lactantes que, junto con el progresivo aumento del número de fármacos disponibles, crea la necesidad de disponer de un conocimiento actualizado de los posibles efectos de los diversos medicamentos sobre la lactancia y el lactante.

Existe una mayor incidencia de enfermedad mental en las mujeres en edad fértil. El periodo posnatal constituye, además, un momento de mayor vulnerabilidad tanto para el inicio como para la recaída en una enfermedad psiquiátrica (Stowe et al., 2000). Se trata de 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 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, cuando la madre da el pecho durante el tratamiento, el recién nacido queda expuesto a los medicamentos. En el momento actual, en el cual ha aumentado el número de mujeres con intención de dar pecho, es frecuente encontrarse ante esta situación en la que es necesario manejar la enfermedad mental durante el periodo de lactancia.





En términos generales, una madre lactante sólo debe utilizar medicamentos que sean totalmente necesarios. Entre las causas más comunes que llevan a retirar la lactancia materna se encuentra la necesidad de recibir tratamientos farmacológicos por parte de la madre (Stowe et al., 2000). La diversidad de datos publicados sobre el tema ha llevado muchas veces a no utilizar medicamentos indicados o a recomendar la suspensión de la lactancia de forma innecesaria. Aunque la mayor parte de los psicofármacos se excretan 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 et al., 1999). El empleo de la medicación psicotrópica durante la lactancia no ha sido estudiado de una forma sistemática y controlada. Aunque en número creciente, se dispone de pocos datos definitivos que permitan el desarrollo de protocolos terapéuticos específicos de actuación. La información disponible sobre los efectos adversos en el lactante está limitada a publicaciones de casos únicos y pequeñas series de casos que no permiten establecer una relación causal. Además, la amplia variabilidad en el diseño de los estudios dificulta el agrupamiento estadístico de los datos entre los diferentes trabajos.

El estado actual de los conocimientos sobre el tratamiento con psicofármacos, durante el embarazo o la lactancia, hace necesario un análisis individualizado en cada caso del cociente riesgo/beneficio terapéutico, tanto para la madre como para el lactante (Newport et al., 2006). La decisión de compatibilizar la lactancia materna y el tratamiento con psicofármacos resulta compleja y requiere considerar, además de los beneficios documentados de la leche materna y 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. En el caso de compatibilizar el tratamiento farmacológico y la lactancia materna es necesario monitorizar estrechamente la evolución clínica del niño.

El comité de la AAP publicó en el 2001 una nueva revisión (American Academy of Pediatrics, 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 ésta 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 sistema nervioso central, 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 dentro de los fármacos que han sido asociados con efectos sobre el lactante, y que deberían ser administrados con causa significativa, y la carbamazepina, el valproico y el zolpidem, que se engloban en el grupo de fármacos que habitualmente se consideran compatibles con la lactancia materna.

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 et al., 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. Las propiedades físico-químicas del fármaco van a constituir el mejor predictor de la cantidad de fármaco presente en la leche materna (Stowe et al., 2000). 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 9-I).

Aunque se han propuesto diferentes métodos para cuantificar la cantidad de fármaco transferida en la leche materna, el más utilizado en los estudios es el cociente leche/plasma. Este cociente es calculado a partir de las concentraciones del fármaco en el suero y en la leche materna. 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 et al., 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 (tabla 9.II).



Tabla 9.I. Principales factores que influyen en la exposición del lactante a los fármacos (Escuela Andaluza de Salud Pública, 1995)

<p>Factores maternos</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Dosis de fármaco administrada: es necesario que sean dosis suficientes para que se excrete en la leche en concentraciones que puedan afectar al lactante • Periodicidad de administración: una dosis única o esporádica es poco probable que alcance niveles plasmáticos mantenidos que faciliten su excreción en la leche materna • Cantidad de leche producida: si la producción es escasa, es menos probable que llegue a afectar al lactante • Flujo sanguíneo mamario: es necesario que sea suficiente para que se produzca el intercambio
<p>Factores relativos al niño</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Capacidad de succión, que depende de la edad y el sexo • Grado de madurez del metabolismo hepático y excreción renal • Tiempo transcurrido desde la dosis materna
<p>Factores relativos al fármaco (propiedades físico-químicas)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ionización: es la porción no ionizada la que atraviesa la barrera lacto-plasmática más fácilmente. Una vez ha pasado a la leche, la posibilidad de retornar a la sangre dependerá del grado de ionización que presente. Si el grado de ionización es elevado, no podrá atravesar la membrana y quedará «atrapado». La disminución del pH de la leche puede alterar la estructura molecular de un compuesto impidiendo su reperforación hacia la circulación materna • Liposolubilidad los fármacos liposolubles presentan mayor facilidad para atravesar la membrana • Unión a proteínas: es la fracción de fármaco libre no unido a proteínas la que difunde más fácilmente a la leche materna. Los medicamentos con un alto índice de unión a proteínas penetrarán más difícilmente. En el recién nacido las proteínas presentan menor afinidad por los medicamentos que en el niño más mayor. Por lo tanto, en el recién nacido hay mayores concentraciones de fracción libre del fármaco • Peso molecular: en general, cuanto mayor es el peso molecular, menor es la probabilidad de llegar a la leche materna

Tabla 9.II. Modelo de predicción de la exposición a fármacos a través de la lactancia (sintetizado de Newport et al. 2006)

<p>Gradiente de distribución</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Gradiente identificado en la leche materna de características lipofílicas y contenido proteico que condiciona un gradiente de distribución de la concentración del fármaco. Durante la última parte de la toma, que es más grasa, los fármacos psicotropos que, en general, son liposolubles, van a presentarse a concentraciones más elevadas
<p>Gradiente de tiempo</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Existe una evolución cronológica de la excreción de los fármacos psicotropos hacia la leche materna, congruente con la fase de absorción gastrointestinal y que es predecible a través de la farmacocinética. Por ejemplo, la sertralina presenta concentraciones máximas en la leche materna ocho horas tras la última dosis y mínimas inmediatamente antes de la siguiente

La mayor parte de los estudios expresan sus resultados mediante el cociente leche/plasma, y no siempre se determinan las concentraciones séricas en el recién nacido. No obstante, éste no parece ser 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 et al., 2006). El recién nacido posee unas características fisiológicas únicas que facilitan que pueda quedar expuesto a mayores concentraciones plasmáticas de cualquier fármaco original y de sus metabolitos:

- Menor actividad de ciertos sistemas de enzimas hepáticas. Los sistemas de glucuronidación y oxidación son inmaduros tras el nacimiento (representan el 20% de los niveles del adulto). Estudios *in vitro* han demostrado cómo la actividad del citocromo p-450 en el recién nacido a término es la mitad de la existente en la población adulta (Burt et al., 2001). Cada sistema de enzimas hepáticas tiene su particular índice de maduración a lo largo del desarrollo del bebé, con mayor retraso en los prematuros. El sistema de oxidación madura hacia los tres meses.
- El riñón del recién nacido presenta una inmadurez funcional. Las tasas de filtración glomerular y secreción tubular son el 30-40% y 20-30%, respectivamente, inferiores a las del adulto. La excreción renal está considerablemente reducida. Las sustancias eliminadas por vía renal tienden, por tanto, a acumularse, y aumentan el riesgo



de una exposición tóxica, y el índice de filtración glomerular alcanza su madurez en 2-6 semanas (Burt et al., 2001).

- La inmadurez de la barrera hematoencefálica del recién nacido facilita que los fármacos liposolubles puedan presentarse en concentraciones entre 10 y 30 veces superiores en el SNC y puedan ser superiores para una determinada concentración plasmática, en comparación con el adulto (Burt et al., 2001).

ANTIDEPRESIVOS Y LACTANCIA

Dada la falta de estudios controlados con gran número de pacientes, no se puede decir de ningún antidepresivo que sea absolutamente seguro durante la lactancia, pero con los datos actuales, se puede afirmar que la lactancia no es una contraindicación absoluta para el empleo de antidepresivos, aunque sí complica su uso.

ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS

Aunque pasan fácilmente a la leche materna, se desconocen efectos adversos importantes, excepto en el caso de la doxepina. Es el único que ha asociado una reacción adversa (sedación y depresión respiratoria en un caso) que evolucionó favorablemente a las 24 horas de interrumpir la lactancia materna (Matheson et al., 1985). Hallazgo clínico compatible con los datos farmacocinéticos, ya que las concentraciones séricas de doxepina en el lactante son superiores a otros ATC (Wisner et al., 1996).

Por lo tanto, los ATC (con la posible excepción de doxepina) se consideran relativamente seguros durante la lactancia (Menon, 2008).

En el caso de la amitriptilina y la desimipramina se ha estudiado el gradiente de tiempo, objetivándose que las concentraciones máximas en la leche son a las 4-6 horas de la administración de la dosis oral (Pittard et al., 1986; Stancer et al., 1986).

ANTIDEPRESIVOS ISRS

Todos los ISRS se excretan en la leche materna. A pesar de que cada vez se dispone de más datos sobre su utilización durante la lactancia materna, aún son insuficientes para poder establecer pautas de actuación claras. La fluoxetina, la sertralina y la paroxetina son los ISRS sobre los que más datos se disponen.



Fluoxetina

Tanto la fluoxetina como su metabolito, la norfluoxetina, se excretan en la leche materna. Los datos publicados sugieren que es posible que exista riesgo de acumulación de ambos en el plasma del lactante (Lester et al., 1993). Se han descrito efectos adversos en lactantes cuyas madres siguieron tratamiento con fluoxetina, como un caso de cólico y dos casos de llanto incontrolable, reducción de la ingesta e irritabilidad (Hallberg et al., 2005).

No hay evidencia de que los lactantes cuyas madres siguieron tratamiento con fluoxetina presenten alteraciones en el desarrollo neuroconductual (Yoshida et al., 1998).

Fluvoxamina

Parece que 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. Se ha descrito un caso de ictericia en el lactante con dudosa relación con el tratamiento, que se resolvió espontáneamente sin la suspensión del fármaco (Hendrick et al., 2001).

Sertralina

Se excreta en bajo grado en la leche materna, con concentraciones prácticamente indetectables en plasma lactante (niveles séricos no detectables o inferiores a 5 ng/ml para la sustancia de origen, e inferiores a 10 ng/ml para los metabolitos) (Burt et al., 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 et al., 2001). Los datos disponibles de seguimiento son escasos y con poca muestra, pero no han demostrado efectos sobre el crecimiento ni el desarrollo. En el caso de un estudio de seguimiento de lactantes expuestos a la sertralina, no se observaron efectos adversos sobre el crecimiento ni el desarrollo a los 24 meses (Llewellyn et al., 1997). Se ha descrito un caso de alteraciones del sueño como posible reacción adversa en un lactante cuya madre seguía tratamiento con sertralina (Mammen et al., 1997). Se ha recomendado este ISRS como de primera elección en madres lactantes en EE. UU. (Menon, 2008).

Paroxetina

Parece que se excreta en menor grado en la leche materna con niveles séricos prácticamente no detectables en lactantes cuyas madres seguían tratamiento con paroxeti-



na niveles séricos entre valores no detectables e inferiores a 20 ng/ml) (Burt et al., 2001). No se han descrito efectos adversos (Hallberg et al., 2005).

Citalopram

Se ha descrito un mayor cociente leche/plasma, aunque no se han demostrado elevadas concentraciones en el lactante ni mayor incidencia de reacciones adversas (Spigset et al., 1997). Se ha publicado un caso en el que un lactante, cuya madre seguía tratamiento con 40 mg de citalopram, sufría alteraciones del sueño (Schmidt et al., 2000).

Escitalopram

Hay un estudio publicado sobre el uso de el escitalopram durante la lactancia (Rampino et al., 2006). No se detectaron efectos adversos.

Por lo tanto, la mayor parte de los estudios publicados hasta la fecha no han comunicado reacciones adversas graves en relación con el uso de ISRS durante la lactancia. Parece que la exposición del lactante es menor para la sertralina, la paroxetina y la fluvoxamina (Burt et al., 2001), ya que presentan bajas concentraciones o concentraciones prácticamente indetectables en el plasma del lactante, y sin embargo la exposición parece mayor para el citalopram y la fluoxetina (Hallberg et al., 2005). Por este motivo, algunos autores han recomendado que la fluoxetina (por su prolongada vida media) y el citalopram (por las elevadas concentraciones en leche y plasma) sean utilizados con precaución durante la lactancia materna, y sólo en pacientes con antecedentes de buena respuesta a estos antidepresivos durante el embarazo o en episodios anteriores (Eberhard-Gran et al., 2006). Aunque no existen razones de peso para modificar un tratamiento favorable con un ISRS a otro durante la lactancia, en el caso de iniciar un tratamiento *de novo* se recomiendan los ISRS que se excretan en menor grado en la leche materna (Hallberg et al., 2005).

Los efectos secundarios neurocomportamentales con seguimiento a largo plazo no han sido suficientemente estudiados (Payne, 2007).

Los estudios de farmacocinética sobre el perfil de excreción de los diferentes ISRS durante la lactancia materna, constituyen un grupo confuso con métodos de recogida de datos heterogéneos. En su conjunto, los resultados indican que la exposición a través de la leche materna es inferior a la exposición transplacentaria (Newport et al., 2006). Por lo tanto, si una mujer ha seguido tratamiento antidepresivo durante el embarazo,



lo más adecuado sería continuar con el mismo antidepresivo durante la lactancia, para minimizar el número de fármacos a los que el lactante está expuesto (Payne, 2007).

Por lo tanto, aunque la mayoría de las revisiones recomendaban los ATC, que ya se utilizaban con frecuencia durante el embarazo y la lactancia, antes de aparecer los datos sobre seguridad reproductora de los ISRS, cada vez se dispone de más datos sobre los ISRS con falta de efectos adversos. En consecuencia, parece que han sustituido a los ATC como primera línea en el tratamiento de la depresión durante el embarazo y la lactancia (Newport et al., 2006).

Una vez estudiado cómo el tiempo transcurrido entre la dosis materna y la alimentación del lactante afecta a la cantidad de medicación antidepresiva a la que está expuesto, es importante considerar la utilidad clínica de este tipo de cálculos. La posibilidad de predecir los niveles de medicación en la leche materna permitiría desarrollar regímenes terapéuticos personalizados, y reducir al mínimo la exposición del lactante. En este sentido, se ha visto cómo la amitriptilina, la desimipramina y la trazodona alcanzan el punto máximo en la leche materna a las 4-6 horas de la dosis, mientras que la sertralina alcanza las concentraciones máximas 7-8 horas después de la última dosis. De tal forma que, si se eliminara la toma de 7-8 horas tras la dosis, se reduciría la exposición del lactante en un 25% (Stowe et al., 2000).

OTROS ANTIDEPRESIVOS

A parte de los dos anteriores grupos, hay un conjunto heterogéneo de fármacos anti-depresivos que actúan a través de diferentes mecanismos de acción. Los datos disponibles son aún muy limitados en la mayoría de los casos y sería necesaria más información para poder establecer pautas de actuación.

Bupropión

Los datos disponibles son limitados. Se ha descrito un caso aislado de crisis en un lactante expuesto a bupropión (Chaudron et al., 2004). No se ha detectado la presencia de bupropión en el plasma del lactante (Baab et al., 2002).

Venlafaxina

Resultados basados en pequeñas series de casos. Se han descrito niveles detectables del fármaco y su metabolito en plasma del lactante. No se han descrito efectos adversos (Hendrick et al., 2001).



Duloxetina

No hay datos disponibles en lactantes.

Trazodona

No hay datos sobre su seguridad.

Nefazodona

Se ha descrito un caso de sedación y reducción de la ingesta en un lactante prematuro. Se necesitan más datos (Yapp et al., 2000). Ya no está comercializado en España.

Mirtazapina

No se han detectado efectos adversos, pero se necesitan más datos (Klier et al., 2007).

Imao

A pesar de que se comercializan desde hace más de 40 años, los datos disponibles en relación con su seguridad reproductora son aún más 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 et al., 2006). No se recomiendan durante la lactancia materna.

Finalmente, y para completar el estudio, en la tabla 9.III exponemos una síntesis del uso de algunos antidepresivos en la depresión posparto, en relación con la lactancia materna, recientemente publicado por Meltzer-Brody et al. (2008).

ANTIPSICÓTICOS Y LACTANCIA

Todos los fármacos antipsicóticos se excretan en la leche materna. Los estudios sobre la seguridad de su uso durante la lactancia son insuficientes, y prácticamente no hay estudios de seguimiento a largo plazo. En general, la concentración que alcanzan en la leche materna es baja y no existen datos ciertos sobre toxicidad y alteraciones del desarrollo relacionadas con la exposición a medicación antipsicótica a través de la lactancia.



Tabla 9.III. Antidepresivos en la depresión posparto en relación con la lactancia (Meltzer-Brody et al. 2008)

FÁRMACO	DOSIS DE INICIO	MÁXIMA DOSIS EN LACTANCIA	EFFECTOS ADVERSOS POTENCIALES
Citalopram	10 mg	60 mg	Concentraciones elevadas en leche/plasma cuando se usa a altas dosis
Escitalopram	10 mg	20 mg	Concentraciones bajas en leche/plasma en comparación con citalopram (datos muy limitados)
Fluoxetina	10 mg	60 mg	Su vida media prolongada sugiere posibilidad de acumulación
Paroxetina	10 mg	50 mg	Mínima presencia del fármaco en el plasma del niño
Sertralina	25 mg	150 a 200 mg	Mínima presencia del fármaco en el plasma del niño
Desipramina	25 mg	200 mg	Mínima presencia del fármaco en el plasma del niño
Imipramina	25 mg	200 mg	Mínima presencia del fármaco en el plasma del niño
Nortriptilina	25 mg	125 a 150 mg	Mínima presencia del fármaco en el plasma del niño
Bupropión	75 a 150 mg	300 mg	Riesgo menor de crisis convulsivas en el lactante (datos limitados)
Mirtazapina	7,5 mg	45 mg	Según un estudio, bien tolerada. Monitorizar siempre cambios en el sueño (sedación, activación) y en la alimentación

Nota: siempre que se usen estos fármacos en mujeres lactantes deben monitorizarse de forma rutinaria los efectos adversos en el niño (incluida sedación, irritabilidad, cambios en el ritmo de sueño o en las tomas de biberón).



ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

Se dispone de una base de datos de seguridad reproductora más amplia que para otros grupos de psicofármacos por el mayor tiempo transcurrido desde su comercialización (Newport et al., 2006).

Clorpromacina es el antipsicótico del que más datos se disponen. Se ha constatado aletargamiento en un bebé expuesto (Wiles et al., 1978). No se han descrito otros efectos adversos ni se ha observado, ya desde el inicio de tratamiento con este fármaco, ninguna deficiencia en el desarrollo a los 16 meses y 5 años (Kris et al., 1957).

En el caso del **haloperidol**, no se han descrito efectos adversos, pero en un estudio de tres 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 et al., 1998). Estudios farmacocinéticos con antipsicóticos típicos administrados durante la lactancia, incluyendo haloperidol, trifluoperazina, perfenazina, tioxantenos y clorpromazina, han descrito de forma uniforme cocientes leche-plasma inferiores a 1 (Newport et al., 2006).

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

A pesar de su uso, cada vez más frecuente por su mejor perfil de tolerancia, la base de datos sobre su seguridad reproductora es bastante limitada.

Clozapina

A pesar del tiempo transcurrido desde su comercialización, los datos disponibles sobre su uso durante la lactancia son escasos. Se han descrito efectos adversos en tres lactantes expuestos, que van desde complicaciones hematológicas, hasta retraso en el desarrollo psicomotor en el caso de un lactante cuya madre también había seguido tratamiento con clozapina durante la gestación (Dev y Krupp, 1995; Mendhekar, 2007). En cuanto a la farmacocinética, un estudio publicado (Barnas et al., 1994), en el que se observaron concentraciones mayores en suero fetal, y en leche materna, sugiere la posibilidad de que se acumule en la circulación fetal y en la leche materna. Aunque no se han observado casos de agranulocitosis, el riesgo teórico obliga al control leucocitario en el lactante, lo que limita aún más su utilidad (Newport et al., 2006).

Olanzapina

Se ha descrito que la exposición a olanzapina mediante la leche materna es baja (Gen-



tile, 2008). No obstante, se han descrito dos casos de efectos adversos extrapiramidales en lactantes cuyas madres seguían tratamiento con la olanzapina (Goldstein et al., 2002).

Risperidona

No se han descrito reacciones adversas en el lactante asociadas al tratamiento con la risperidona (Gentile, 2008).

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 varios casos de retraso en el desarrollo psicomotor en lactantes cuyas madres seguían tratamiento con la quetiapina, pero que también estaban expuestos a otros psicotropos (Misri et al., 2006).

Otros antipsicóticos

No hay suficientes datos disponibles sobre la seguridad del aripiprazol y la ziprasidona durante la lactancia.

Por lo tanto, parece que el riesgo asociado al uso de antipsicóticos durante la lactancia materna podría ser mínimo, pero la escasez de los datos disponibles no permite extraer conclusiones definitivas sobre la asociación del riesgo-beneficio en madres con trastornos psiquiátricos, que precisan tratamiento antipsicótico y que desean mantener la lactancia natural. Como pauta general, en madres que ya tomaban tratamiento antipsicótico durante la gestación se recomienda mantener el mismo régimen de tratamiento, ya que la lactancia no es el mejor momento para realizar cambios farmacológicos. En el caso de estar indicado el inicio de un tratamiento antipsicótico *de novo*, se recomienda utilizar la opción más segura entre los de mejor perfil de efectividad para cada caso, con la excepción de la clozapina y olanzapina, por su mayor riesgo de asociar reacciones adversas (Gentile, 2008).

ANSIOLÍTICOS Y LACTANCIA

Las benzodiazepinas (BZD) son los fármacos psicotropos más prescritos. Se excretan en la leche materna. Parece que tienen un menor cociente leche/plasma que otras cla-



ses de psicotropos. Su administración en dosis relativamente bajas no parece suponer una contraindicación para la lactancia materna (Stowe et al., 2000). No obstante, lactantes con menor capacidad de metabolizar pueden padecer sedación y dificultades para la alimentación, aunque las dosis recibidas por la madre sean bajas. La AAP clasifica al diazepam, el lorazepam y otras BZD como de efectos adversos desconocidos, pero que pueden ser de importancia.

Con el oxacepam no se han comunicado reacciones adversas. Tanto el oxacepam, como el lorazepam evitan el metabolismo hepático del lactante. Es posible que por ello tengan menor potencial de acumulación en el recién nacido (Stowe et al., 2000). Algunos autores admiten el uso de lorazepam y oxazepam, observando la evolución clínica del lactante por el posible riesgo de sedación. Se recomienda evitar el uso de alprazolam por el riesgo de síndrome de abstinencia en el lactante. El zolpidem, sin embargo, está aceptado por la AAP en el grupo de fármacos que se consideran habitualmente compatibles con la lactancia materna (American Academy of Pediatrics, 2001).

Por lo tanto, cuando se utilizan dosis prudentes, las BZD son seguras durante la lactancia materna. No obstante, es necesario interrumpir la lactancia si el recién nacido presenta sedación u otro signo de toxicidad, independientemente de la dosis materna (Newport et al., 2006).

EUTIMIZANTES Y LACTANCIA

Los fármacos estabilizadores del ánimo están presentes en la leche materna.

LITIO

En el lactante se han descrito efectos adversos asociados al tratamiento materno con litio, como letargo, hipotonía, hipotermia, cianosis y alteraciones ECG (Newport et al., 2006). La AAP no recomienda el uso del litio durante la lactancia y lo clasifica en la tabla de fármacos que han sido asociados con efectos sobre el lactante, y que deberían ser administrados con causa significativa (American Academy of Pediatrics, 2001). Aunque no está establecida la asociación entre los efectos tóxicos, la posibilidad de que se produzca esa toxicidad justifica una observación detallada del lactante. No se han pu-



blicado casos de secuelas neurocomportamentales por la exposición durante la lactancia materna (Newport et al., 2006). En caso de tratamiento con litio, se recomienda realizar controles periódicos del recuento sanguíneo, litemia, función renal y función tiroidea en el lactante (Stowe et al., 2000).

CARBAMAZEPINA

Dispone de la base de datos más amplia entre los estabilizadores. Se han comunicado dos casos de disfunción hepática transitoria (Merlob et al., 1992; Frey et al., 1995). Se ha recomendado la determinación periódica en el lactante de los recuentos hemáticos y de las enzimas hepáticas, debido al riesgo de displasia sanguínea y hepatotoxicidad asociados a su uso (Newport et al., 2006). La AAP la incluye en el grupo de fármacos compatibles con la lactancia (American Academy of Pediatrics, 2001).

ÁCIDO VALPROICO

Se ha comunicado un caso de efectos adversos con trombocitopenia y anemia, que cesó al suspender la lactancia materna (Sthal et al., 1997). No hay publicados estudios sobre los efectos neurocomportamentales. Se recomienda realizar determinaciones periódicas del recuento plaquetario y de las enzimas hepáticas, por el riesgo de trombocitopenia y de hepatotoxicidad asociados al tratamiento con VPA (Newport et al., 2006). La AAP lo incluye en el grupo de fármacos compatibles con la lactancia (American Academy of Pediatrics, 2001).

Carbamazepina y valproico aparecen en bajas concentraciones en la leche materna. Son considerados compatibles con la lactancia materna por la AAP. Se debe considerar la posibilidad de evitar en los lactantes otros fármacos que aumenten el riesgo de toxicidad hepática.

LAMOTRIGINA

No se han observado reacciones adversas en los lactantes expuestos a lamotrigina durante la lactancia (Burt et al., 2001). En un lactante se han descrito concentraciones iguales a las maternas, de forma que este grupo ha recomendado que las mujeres en tratamiento con lamotrigina no den lactancia materna (Omán et al., 2000).

OTROS ANTIEPILÉPTICOS DE USO PSIQUIÁTRICO

Aunque se ha intentado extender el uso de la oxcarbazepina, la gabapentina, la tiagabina y el topiramato en el TAB, su eficacia no se ha demostrado de manera definitiva



en el tratamiento de la manía aguda. Tampoco se dispone de estudios sobre el tratamiento de mantenimiento a largo plazo en el TAB con estos fármacos, y los datos disponibles sobre seguridad reproductora son limitados. Por lo tanto, en este momento no se puede recomendar el uso de estos nuevos antiepilépticos en el tratamiento del TAB durante el embarazo y la lactancia (Newport et al., 2006).

Por lo tanto, en el caso de los fármacos estabilizadores, la falta de datos disponibles y los resultados, en ocasiones controvertidos entre los diferentes estudios, dificultan la posibilidad de establecer pautas de tratamiento, y hacen necesaria una valoración individualizada de la asociación riesgo-beneficio para cada caso. Se recomienda la monitorización del lactante en función del perfil específico de efectos secundarios para cada fármaco, por lo menos con la misma frecuencia con la que se indica en el adulto. Se recomienda evitar los tratamientos combinados, y además extremar la precaución con estos psicofármacos con los que son más frecuentes las interacciones medicamentosas (Burt et al., 2001).

CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE PSICOFÁRMACOS Y LACTANCIA

Una vez agotadas las posibles intervenciones no farmacológicas, y ante la falta de datos que demuestren la mayor eficacia de una clase farmacológica, se deben considerar una serie de recomendaciones generales para la elección del tratamiento farmacológico.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Es necesario informar a los padres y documentar los riesgos, tanto asociados a la falta de tratamiento como los asociados al uso de psicofármacos durante la lactancia.

SELECCIÓN DE LA MEDICACIÓN

La elección del fármaco dependerá del diagnóstico, los antecedentes maternos, el perfil de efectos secundarios, el margen de flexibilidad de dosis y las características farmacocinéticas que minimicen el riesgo de acumulación en el lactante (Burt et al., 2001). Los antecedentes de respuesta favorable a un psicofármaco se consideran el factor más importante a la hora de elegir el tratamiento (Stowe et al., 2000). El uso de un fármaco *de novo* aumenta el riesgo de exposición y de que continúe la enferme-



dad. En caso de ausencia de antecedentes de tratamiento y de necesidad de iniciar un nuevo tratamiento, conviene priorizar las siguientes características:

Mayor documentación posible de uso previo: búsqueda de fármacos sobre los que exista más información sobre su seguridad reproductora. Los fármacos comercializados hace más tiempo, en general, disponen de una base de datos más completa. Es preferible usar fármacos que hayan demostrado ser seguros durante la lactancia o para su uso pediátrico. No se recomienda ser el primero en utilizar un fármaco durante la gestación o la lactancia.

Fármacos pertenecientes a las categorías de bajo riesgo según la FDA (B>C>D): la FDA tiene acceso a los datos previos y posteriores a la comercialización del fármaco. Aunque esta valoración puede ser controvertida, las consideraciones médico-legales apoyan este enfoque.

Fármacos de acción corta: se recomienda evitar el empleo de formulaciones de acción retardada.

Pocos o ningún metabolito activo: ya que pueden presentar semividas de eliminación más prolongadas.

Evitar las asociaciones de fármacos y priorizar los fármacos con menos efectos secundarios y menos interacciones medicamentosas.

DOSIFICACIÓN

Mantener la mínima dosis eficaz que garantice la remisión de los síntomas. El tratamiento parcial con dosis insuficiente de medicación sólo aumenta el riesgo, ya que expone a la madre y al lactante tanto a la enfermedad como a los psicofármacos (Stowe et al., 2000). Se puede reducir al mínimo la exposición del lactante, ajustando el horario de las tomas para que no coincidan con los periodos de concentración máxima del fármaco (p. ej. administrar la dosis a la madre inmediatamente después de la toma y antes del periodo de sueño más prolongado del bebé).

COMUNICACIÓN CON EL PEDIATRA

En general, al desconocerse la relación entre los niveles séricos del fármaco en el lactante y su estado clínico, el seguimiento de la evolución clínica parece ser el mejor pa-





rámetro 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 et al., 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.

CONTROL DE LA EXPOSICIÓN DE LOS LACTANTES

No está indicado el control sistemático de las concentraciones séricas en el lactante de la mayor parte de los fármacos psicotropos. Cuando la madre esté tomando fármacos con un índice terapéutico bajo, o que causan toxicidad sistémica (Newport et al., 2006) (p. ej. litio o determinados antiepilépticos), sí será necesario, incluso, realizar otro tipo de pruebas analíticas. 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, y es necesario interrumpir la lactancia materna con independencia de cuáles sean las concentraciones séricas (Newport et al., 2006).



BIBLIOGRAFÍA

1. American Academy of Pediatrics (Comitee on drugs). The transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 2001;108:776-89.
2. Baab SW, Peindl KS, Piontek CM, Wisner KL. Serum bupropion levels in 2 breastfeeding mother-infant pairs. *J Clin Psychiatry* 2002;63:910-1.
3. Barnas C, Bergant A, Humer A. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid and breast milk. *Am J Psychiatry* 1994;151:945.
4. Burt V, Suri R, Altshuler L, Stowe Z, Hendrick V, Muntean E. The use of psychotropic medications during breastfeeding. *Am J Psychiatry* 2001;158:1001-9.
5. Chaudron LH, Schoenecker CJ. Bupropion and breastfeeding: a case of a possible infant seizure. *J Clin Psychiatry* 2004;65:881-2.
6. Dev VJ, Krupp P. Adverse event profile and safety of clozapine. *Rev Cont Pharmacother* 1995;6:197-208.
7. 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.
8. Escuela Andaluza de Salud Pública. Medicamentos y embarazo. CADIME. Monografía n.º 8. Boletín Terapéutico Andaluz. Escuela Andaluza de Salud Pública. 1995.
9. 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.
10. Gentile S. Infant safety with antipsychotic therapy in breast feeding: a systematic review. *J Clin Psychiatry* 2008;69:666-73.
11. Goldstein DJ, Corbin LA, Wohlreich K. Olanzapine use during breast feeding. *Schizophr Res* 2002;53:185.
12. 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.
13. Hendrick V, Fukuchi A, Altshuler L. Use of sertraline, paroxetine and fluvoxamine by nursing women. *Br J Psychiatry* 2001;179:163-66.
14. Hendrick V, Altshuler L, Wertheimer A, Dunn WA. Venlafaxine and breast-feeding. *Am J Psychiatry* 2001;58:2089-90.
15. Ito S, Lieu M, Chan W, Koren G. Continuing drug therapy while breast feeding. Common misconceptions of patients. *Fam Physician* 1999;45:897-9.
16. Klier CM, Mossaheb N, Lee A, Zerning G. Mirtazapine and breastfeeding: maternal and infant plasma levels. *Am J Psychiatry* 2007;164:348-9.





17. Kris EB, Carmichael D. Chlorpromazine maintenance therapy during pregnancy and confinement. *Psychiatr Q* 1957;31:690-5.
18. Lester BM, Cucca J, Andreozzi L. Possible association between fluoxetine hydrochloride and colic in an infant. *J Pediatr* 1993;32:1253-5.
19. 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.
20. Mammen OK, Perel JM, Rudolph G. Sertraline and nortsertraline levels in three breastfed infants. *J Clin Psychiatry* 1997;3:100-3.
21. Matheson I, Pande H, Altersen A. Respiratory depression caused by N-desmethildoxepin in breast milk. *Lancet* 1985;2:1124.
22. Meltzer-Brody S, Payne J, Rubinow D. Postpartum depression: What to tell patients who breast-feed. *Current Psychiatry* 2008;7:87-95.
23. Mendhekar DN. Possible delayed speech acquisition with clozapine therapy during pregnancy and lactation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2007;19:196-7.
24. Menon S. Psychotropic medication during pregnancy and lactation. *Arch Gynecol Obstet* 2008;277:1-13.
25. Merlob P, Mor M, Litwin A. Transient hepatic dysfunction in an infant of an epileptic mother treated with carbamazepine during pregnancy and breast feeding. *Ann Pharmacother* 1992;26:1563-5.
26. Misri S, Corral M, Wardrop AA. Quetiapine augmentation in lactation: a series of case reports. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26:508-11.
27. Newport DJ, Fisher A, Graybeal S, Store Z. Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia. En: Schatzberg AF y Nemeroff CB, eds. *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona: Masson; 2006. p. 1237-77.
28. Ohman I, Vitols S, Jonson T. Lamotrigine in pregnancy: pharmacokinetics during delivery, in the neonate and during lactation. *Epilepsia* 2000;41:709-13.
29. Payne J. Antidepressant use in the postpartum period: practical considerations. *Am J Psychiatry* 2007;164:1329-32.
30. Piontek CM, Wisner KL, Perel JM. Serum fluvoxamine levels in breastfed infants. *J Clin Psychiatry* 2001;2:111-3.
31. Pittard Wb, O'Neal W. Amytriptiline excretion in human milk. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:383-4.
32. Rampono J, Hackett LP, Kristensen JH, Kohan R, Page-Sharp M, Ilett, KF. Transfer of escitalopram and its metabolito demethylescitalopram into breastmilk. *Br J Clin Pharmacol* 2006;62:316-22.



33. Schmidt K, Olesen OV, Jensen PN. Citalopram and breast feeding: serum concentration and side effects in the infant. *Biol Psychiatry* 2000;2:164-5.
34. Spigset O, Carleborg L, Ohman R, Norstrom A. Excretion of citalopram in breast milk. *Br J Clin Pharmacol* 1997;44:295-8.
35. 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.
36. Stancer HC, Reed KL. Desimipramine and 2- hidroxidesimipramine in human breast milk and the nursing infants serum. *Am J Psychiatry* 1986;143:1597-600.
37. Stowe ZN, Strader JR, Nemeroff CB. Psicofarmacología durante la gestación y la lactancia. En: PSA-R. Autoevaluación y actualización en Psiquiatría. Barcelona: American Psychiatric Association. Medical Trends; 2000. p. 53-77.
38. Wiles DH, Orr MW, Kolakowska T. Chorpromazine levels in plasma and milk of nursing mothers. *Br J Clin Pharmacol* 1978;5:272-3.
39. Wisner KL, Perel JM, Findling RL. Antidepressant treatment during breast feeding. *Am J Psychiatry* 1996;153:1132-7.
40. Yapp P, Ilett KF, Kristensen JH, Hackett LP, Paech MJ, Rampono J. Drowsiness and poor feeding in a breast-fed infant: association with nefazodone and its metabolites. *Ann Pharmacother* 2000;34:1269-72.
41. Yoshida K, Smith B, Craggs M, Kumar RC. Fluoxetine in breast milk and development outcome of breast-fed infants. *Br J Psychiatry* 1998;172:175-8.
42. 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.



Parte III.

Teratogenicidad de los psicofármacos según su ficha técnica

10. La FDA y otras clasificaciones de la teratogenicidad psicofarmacológica
11. Teratogenicidad de los psicofármacos según la FDA y la ADEC

10. La FDA y otras clasificaciones de la teratogenicidad psicofarmacológica

INTRODUCCIÓN

El manejo de los tratamientos farmacológicos para el control de enfermedades psiquiátricas es complejo, en especial si se trata de mujeres embarazadas. Los médicos han de tener en cuenta el impacto que la enfermedad tendrá en la madre no tratada, así como los efectos sobre el feto, asociados al tratamiento farmacológico por posible incremento de complicaciones obstétricas y malformaciones congénitas.

DEFINICIONES DE LAS CATEGORÍAS DE RIESGO EN EMBARAZO: FDA Y ADEC

La primera clasificación basada en datos clínicos en embarazadas y lactancia fue la sueca FASS (Farmaceutiska Specialiteter i Sverige) en 1978 (FAAS, 1993). 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. Posteriormente, en 1979, la americana Food and Drug Administration (FDA) (Briggs et al., 2002) introdujo su propia clasificación utilizando las mismas letras para categorizar los medicamentos, y añadiendo otra más, la «X», para fármacos que hayan demostrado ser teratógenos. La clasificación australiana ADEC (Australian Drug Evaluation Committee, 1999) se desarrolló en 1989 como una extrapolación de las dos anteriores. En la tabla 10.I se presentan las definiciones de las diferentes categorías en las dos clasificaciones más conocidas.

Tabla 10.I. Definiciones de las categorías de riesgo en embarazo según FDA y ADEC

CATEGORÍA	CLASIFICACIÓN FDA	CLASIFICACIÓN ADEC
A	Los estudios controlados en mujeres no han demostrado riesgo para el feto en el primer trimestre (tampoco existe riesgo evidente en los trimestres posteriores), y la posibilidad de daño fetal parece remota	Fármacos que han sido tomados por un alto número de mujeres embarazadas o en periodo fértil, sin que se haya observado un incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto
B	Estudios de reproducción realizados con animales no indican riesgos para el feto, pero no existen estudios controlados en mujeres embarazadas; o bien, estudios de reproducción con animales han mostrado efectos adversos (que no sean disminución de la fertilidad) que no están confirmados en estudios controlados en gestantes en el primer trimestre (y no existe riesgo evidente en los trimestres posteriores)	<p>Fármacos que han sido tomados por un número limitado de mujeres embarazadas o en periodo fértil, sin que se haya observado un incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto</p> <p>B1: los estudios con animales no muestran evidencia de incremento en la incidencia de daño fetal</p> <p>B2: no hay estudios con animales, o son inadecuados, pero los datos disponibles no muestran evidencia de incremento en la incidencia de daño fetal</p> <p>B3: estudios con animales han mostrado evidencia de un incremento de la incidencia de daño fetal, cuya importancia es incierta en humanos</p>

continuación

Tabla 10.I. Definiciones de las categorías de riesgo en embarazo según FDA y ADEC

CATEGORÍA	CLASIFICACIÓN FDA	CLASIFICACIÓN ADEC
C	Estudios con animales han revelado efectos adversos en el feto (teratogénicos, en el embrión u otros), pero no existen estudios controlados con mujeres; o bien, no se dispone de estudios ni con mujeres ni con animales. Los fármacos deben administrarse si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto	Fármacos que, debido a sus efectos farmacológicos, han causado, o se sospecha que causan efectos dañinos al feto o neonato sin causar malformaciones. Estos efectos pueden ser reversibles
D	Existe evidencia positiva de riesgo para el feto humano, pero se acepta su empleo en mujeres embarazadas, a pesar del riesgo (por ejemplo, si el fármaco es necesario por una situación de riesgo vital, o por una enfermedad grave en la que no pueden prescribirse fármacos más seguros o éstos resultan ineficaces)	Fármacos que han causado un incremento en la incidencia de malformaciones o daños irreversibles. Estos fármacos pueden tener también efectos farmacológicos indeseables
X	Estudios con animales o con humanos han demostrado alteraciones fetales, o existe evidencia de riesgo fetal basándose en la experiencia humana, o ambas cosas a la vez, y el riesgo de su uso en embarazadas sobrepasa claramente cualquier posible beneficio. El fármaco está contraindicado en mujeres que estén o pudieran estar embarazadas	Fármacos que tienen un alto riesgo de causar daño permanente al feto y que no deben usarse en el embarazo o cuando hay posibilidades de que la mujer se quede embarazada



LIMITACIONES DE LA CLASIFICACIÓN FDA

La FDA clasifica los medicamentos en cinco categorías de riesgo, basándose en la disponibilidad de estudios con humanos y con animales. Éste es el primer paso en evaluar la seguridad de los medicamentos. Sin embargo, tiene varias limitaciones (Alván et al., 1995; Doering et al., 2002; Pérez-Landeiro et al., 2002). La primera, quedan fármacos sin clasificar, ya que hasta 1983 no fue obligatorio. Tampoco están clasificados los medicamentos que no se encuentran comercializados en EE. UU. y podrían ser de uso común en Europa. Segunda, no se puede asumir que los datos obtenidos con animales sean similares a los esperados con humanos, por tanto se requiere más atención en el uso de fármacos de los que sólo se dispone de datos con animales (categoría «B» y «C»). Así, por ejemplo, la talidomida no demostró ser teratógena en los ensayos realizados con roedores y, sin embargo, está clasificada en la categoría «X» por sus efectos conocidos durante el embarazo en humanos. Tercero, a menudo las actualizaciones para cada fármaco no se realizan, a pesar de disponerse de nuevos datos. Cuarto, algunos medicamentos no han sido clasificados por la FDA, sino por la industria farmacéutica, con lo que es posible que en algunos casos se hayan considerado más importantes los aspectos legales que los clínicos. Finalmente, este sistema de clasificación, y otros, no han sido diseñados o no tienen en cuenta los diferentes tipos de riesgo de un mismo fármaco durante su uso en el embarazo. Esto es, teratogenicidad (p. ej. riesgo de malformaciones congénitas, principalmente en el periodo crítico de desarrollo fetal) *versus* toxicidad fetal (p. ej. retraso de crecimiento intrauterino) o complicaciones posnatales (p. ej. hiperbilirrubinemia).

La clasificación FDA es la más difundida y usada en nuestro entorno. Recomendamos que se haga uso de ella como una guía que nos ayude a realizar una primera selección, que no debería ser nunca sustitutivo de la consulta a otras fuentes de información (Malm et al., 2004). Como una orientación añadida, se proporciona también la asignación de cada fármaco a la categoría de riesgo en el sistema de clasificación australiano ADEC (ver capítulo 11).

DIFERENCIAS ENTRE LA CLASIFICACIÓN FDA Y LA CLASIFICACIÓN ADEC

La clasificación ADEC presenta ligeras variaciones con respecto a la americana (Addis et al., 2000). Con respecto a la categoría «A», es menos restrictiva, en el sentido de



que la clasificación FDA exige que, para que un fármaco pertenezca a dicha categoría, deben haberse realizado estudios controlados en mujeres embarazadas sin resultados de embrio/fetotoxicidad. En la práctica, esto es prácticamente imposible, que para empezar, las mujeres embarazadas quedan excluidas de los ensayos clínicos y, por otra parte, no sería del todo ético presentar un estudio prospectivo en paralelo con un grupo control que no estuviera expuesto al medicamento en cuestión, frente a otro grupo que sí lo estuviera. A modo de ejemplo, para detectar un defecto de nacimiento, que ocurra con una incidencia de 1 caso por cada 1.000 nacimientos vivos, si queremos demostrar que las mujeres que toman el fármaco presentan el doble de probabilidad de tener un hijo con el defecto estudiado, frente a mujeres que no toman el fármaco, necesitaríamos estudiar a 18.500 mujeres tratadas y compararlas con un grupo control, de igual número, de mujeres no tratadas. Así pues, muy pocos medicamentos consiguen englobarse en dicha categoría según la clasificación FDA. La clasificación australiana, sin excluir el riesgo, asigna la categoría «A» a «Fármacos que han sido tomados por un alto número de mujeres embarazadas, o en período fértil, sin que se haya observado un incremento en la frecuencia de malformaciones u otros daños directos o indirectos en el feto», permitiendo que un mayor número de fármacos entren dentro de esta categoría donde se acepta que son más seguros.

Con respecto a la categoría «B» de la americana FDA, sigue siendo restrictiva, ya que, o bien los estudios con animales no indican riesgos para el feto, o bien si se muestran efectos adversos, no han sido confirmados por estudios controlados con mujeres durante el primer trimestre de embarazo. En el caso de la clasificación ADEC, la categoría «B» hace referencia a que puede haber experiencias con un número limitado de mujeres embarazadas, aunque no se dispone de datos o la obtención de los mismos es inadecuada. La subcategorización se basa en datos obtenidos de estudios realizados con animales, siendo la «B3» muy similar a la categoría «C» de la FDA, considerada por muchos clínicos como un auténtico «cajón de sastre», ya que es la categoría que engloba a más de la mitad de los fármacos comercializados en EE. UU. Esta categoría comprende medicamentos de los que no se dispone de estudios con mujeres, y los estudios en animales han demostrado riesgo fetal o bien no existen. Este último suceso no ocurre con los medicamentos de comercialización reciente, ya que previamente han debido realizar los estudios preclínicos correspondientes.

Las categorías «D» y «X» pueden considerarse bastante similares en ambas clasificaciones.





ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA EVALUACIÓN DEL RIESGO TERATOGÉNICO

Vistos los criterios de clasificación de la FDA, podemos constatar que alrededor del 85% de los medicamentos clasificados por su riesgo teratogénico lo están en las categorías «B» y «C» (Merlob y Sthal, 2002). Esto no proporciona suficientes datos para poder realizar una recomendación segura. Los profesionales sanitarios y pacientes llevan años pidiendo una clasificación más específica que, además de la categoría, incluya información adicional que justifique por qué se ha encuadrado en la misma. Mientras no dispongamos de una nueva clasificación, se recomienda que la mejor selección de un medicamento para el tratamiento de una embarazada, se haga después de haber consultado las guías y los estudios disponibles en embarazo.

ESTUDIOS CON ANIMALES

Los estudios de reproducción con animales se realizan entre un rango de dosis en el periodo de organogénesis, normalmente en dosis muy por encima de la equivalente a la máxima recomendada en humanos, basada en mg/día o mg/m² (Koren et al., 1998). En el caso de obtener efectos teratogénicos, también es frecuente que nos indiquen la dosis de «no efecto». Para observar la variabilidad entre las especies, se realizan los estudios sobre dos o más especies.

Muchos medicamentos que resultan teratogénos en animales lo son también en humanos de forma similar, pero no todos. La extrapolación de los resultados a humanos es muy difícil. Si sólo se dispone de estudios en animales, se recomienda máxima precaución.

Podemos encontrar información sobre estudios animales de forma muy resumida en la Ficha Técnica (FT) de los medicamentos que llevan pocos años comercializados. Acceso en la Web de la Agencia Española de Medicamentos, en <http://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>. Otra fuente de información es la que se proporciona en la dirección de Internet <http://www.drugs.com/pro>, donde se puede acceder a la información FDA para profesionales sanitarios, lo que sería el equivalente a nuestra FT.

ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

En diferentes capítulos de este libro se recoge la experiencia del uso de algunos psicofármacos durante el embarazo en mujeres. Los fármacos se han distribuido por gru-



pos, con lo que de su lectura se podrán extraer nuevos datos que pueden contribuir a realizar una selección más adecuada.

Lo más común es encontrarnos con la publicación de una serie de casos aislados. El tratamiento que se da a estas publicaciones puede determinar su utilidad para establecer el riesgo teratogénico de un fármaco. Así, si un fármaco ha sido tomado por un número limitado de mujeres o causa una malformación considerada rara, con un pequeño número de casos, puede establecerse una fuerte asociación. Por otra parte, si un fármaco ha sido tomado por un gran número de mujeres, y el número de casos comunicados es pequeño, puede que simplemente refleje la incidencia de malformaciones de la población general, que se estima en un 1-5%, a menos que la malformación siga un patrón característico, lo que indicaría cierto grado de asociación (Koren et al., 1998).

A causa del número limitado de casos, también es frecuente encontrar en la bibliografía estudios compilatorios tipo metaanálisis. Es importante asegurarse de la buena calidad metodológica de estos estudios, que se haya realizado correctamente la revisión sistemática de los estudios disponibles, con el fin de limitar los sesgos. Hay cierta tendencia a publicar resultados con asociación positiva exposición-efecto.

REGISTROS DE EXPOSICIÓN A MEDICAMENTOS DURANTE EL EMBARAZO

Otra fuente de información muy interesante son los registros de exposición a medicamentos durante el embarazo. Son estudios observacionales prospectivos, donde las embarazadas se reclutan después de la exposición a un medicamento y antes del parto. La participación es voluntaria, se recogen tanto los datos de los embarazos como de los recién nacidos. Presentan ventajas frente a la comunicación espontánea de casos, ya que a diferencia de ésta, 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 et al., 2004).

Este tipo de registros se establecen en el caso de que el fármaco se vaya a utilizar como terapia para una situación crónica o nueva en mujeres que estén embarazadas o tengan edad para poder estarlo. En algunos casos, las autoridades sanitarias pueden exigir la realización de este tipo de estudios como requisito previo a la comercialización, o lo más común, pueden formar parte de estudios de poscomercialización. Independientemente, algunas compañías farmacéuticas tienen sus propios registros. Hay varias direcciones de Internet donde se puede acceder a esta documentación, las más interesantes en <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm> de



Perinatology.com y <http://www.fda.gov/womens/registries/registries.html>, que corresponde a la «Lista de registros de exposición a medicamentos en embarazadas de la FDA». Además, nos ofrecen otro tipo de información muy útil para ayudar en la selección del fármaco más adecuado en embarazo.

OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS

Además de las direcciones de Internet citadas anteriormente, hay otras donde se puede acceder para completar información sobre fármacos en embarazo:

- http://otispregnancy.org/otis_fact_sheets.asp. Pertenece a la Organization of Teratology Information Specialists (OTIS). Incluye información sobre algunos medicamentos de uso común.
- <http://www.safefetus.com/index.html>. Para consultas en embarazo y lactancia, dispone de un índice alfabético de medicamentos y principios activos.
- <http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>. La Therapeutics Goods Administration del Ministerio de Sanidad australiano. Listado de medicamentos con clasificación sobre el riesgo de su utilización durante el embarazo según ADEC.
- <http://www.perinatology.com/exposures/druglist.htm>. Tal vez la página más completa, contiene información seleccionada por expertos en el diagnóstico y tratamiento de los trastornos que afectan tanto a la madre como al feto.
- <http://www.nlm.nih.gov/pubs/factsheets/lactmedfs.html>. Base de datos LactMed, que forma parte de TOXNET®, de la Biblioteca Nacional de Medicina de los Estados Unidos. Incluye información sobre los efectos de medicamentos y otras sustancias en lactantes alimentados por leche materna y alternativas terapéuticas cuando se considera apropiado.



BIBLIOGRAFÍA

1. Addis A, Sharabi S, Bonati M. Risk Classification Systems for Drug Use During Pregnancy. Are They a Reliable Source of Information? *Drug Safety* 2000;23:245-53.
2. Alván G, Danielsson BR, Kihlström I, Lundborg P, Prame B, Ridley E, et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1995;48:177-8.
3. Australian Drug Evaluation Committee. Prescribing medicines in pregnancy. An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy, 4th Ed. Government Publishing Service, Canberra, Australia. También disponible en: <http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm> 1999.
4. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk*, 6^a ed. Filadelfia: Williams & Wilkins; 2002.
5. 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.
6. FASS. *Classification of medical products for use during pregnancy and lactation*. Stockholm: The Swedish System. LINFO, Drug Information Ltd; 1993.
7. F.D.A.: Products FDA Regulates. También disponible en: www.fda.gov/ [Consulta: mar 2008].
8. Koren G, Pastuszak A, Ito S. *Drugs in pregnancy*. *N Engl J Med* 1998;338:1128-37.
9. Kennedy DL, Uhl K, Kweder SL. *Pregnancy Exposure Registries*. *Drug Safety* 2004;27:215-28.
10. Malm H, Martikainen J, Klaukka T, Neuvonen PJ. Prescription of hazardous drugs during pregnancy. *Drug Saf* 2004;27:899-908.
11. Merlob P, Sthal B. Classification of drugs for teratogenic risk: An anachronistic way of counseling (Letter). *Teratology* 2002;66:61-2.
12. Pérez-Landeiro JA, Allende-Bandrés MA, Fernández A, et al. Teratogénesis: clasificaciones. *Farm Hosp* 2002;26:171-7.

11. Teratogenicidad de los psicofármacos según la FDA y la ADEC

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

NOMBRE QUÍMICO	CLASIFICACIÓN FDA	CLASIFICACIÓN ADEC
Alprazolam	D	C
Benzazepam	NC	NC
Bromacepam	NC	C
Brotizolam	NC	NC
Bupiriona	B	B1
Clobazam	NC	C
Clonazepam	D	C
Clorazepato dipotásico	D	C
Clordiazepóxido	D	C
Clotiazepam	NC	NC
Diazepam	D	C
Difenhidramina	B	A
Doxilamina	B	A
Flunitrazepam	NC	C
Flurazepam	X	C
Halazepam	D	NC
Hidroxicina	C	A
Ketazolam	NC	NC
Loprazolam	NC	NC
Lorazepam	D	C
Lormetazepam	NC	NC
Midazolam	D	C
Passiflora	NC	NC
Pinazepam	NC	NC
Pregabalina	C	B3
Quazepam	X	NC

NC: No Clasificada; FDA: Food and Drug Administration; ADEC: Australian Drug Evaluation Committee.

continuación

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

NOMBRE QUÍMICO	CLASIFICACIÓN FDA	CLASIFICACIÓN ADEC
Triazolam	X	C
Valeriana	NC	NC
Zaleplon	C	C
Zolpidem	C	B3
Zopiclona	C	C

NC: No Clasificada; FDA: Food and Drug Administration; ADEC: Australian Drug Evaluation Committee.

Fármacos antidepresivos

NOMBRE QUÍMICO	CLASIFICACIÓN FDA	CLASIFICACIÓN ADEC
Amitriptilina	C	C
Bupropión	C	NC
Citalopram	C	C
Clomipramina	C	C
Dosulepina	NC	C
Doxepina	C	C
Duloxetina	C	NC
Escitalopram	C	C
Fluoxetina	C	C
Fluvoxamina	C	C
Hipérico	NC	NC
Imipramina	D	C
Maprotilina	B	NC
Mianserina	NC	B2
Mirtazapina	C	B3
Moclobemida	NC	B3
Nortriptilina	NC	C
Paroxetina	D	D
Reboxetina	NC	B1
Sertralina	C	C
Tranilcipromina	NC	B2
Trazodona	C	NC
Trimipramina	C	C
L-5-OH-Triptófano (Oxitriptan)	NC	NC
Venlafaxina	C	B2

NC: No Clasificada; FDA: Food and Drug Administration; ADEC: Australian Drug Evaluation Committee.

Fármacos antipsicóticos

NOMBRE QUÍMICO	CLASIFICACIÓN FDA	CLASIFICACIÓN ADEC
Amisulpride	NC	B3
Aripiprazol	C	B3
Clorpromazina	NC	C
Clotiapina	NC	NC
Clozapina	B	C
Flufenazina	NC	C
Flupentixol	NC	C
Haloperidol	C	C
Levomepromazina	NC	NC
Olanzapina	C	B3
Perfenazina	NC	C
Periciazina	NC	C
Pimozida	C	B1
Pipotiazina	NC	NC
Quetiapina	C	B3
Risperidona	C	B3
Sertindol	NC	NC
Trifluoperazina	NC	C
Ziprasidona	C	B3
Zuclopentixol	NC	C

NC: No Clasificada; FDA: Food and Drug Administration; ADEC: Australian Drug Evaluation Committee.

Fármacos eutimizantes

NOMBRE QUÍMICO	CLASIFICACIÓN FDA	CLASIFICACIÓN ADEC
Carbamazepina	D	D
Lamotrigina	C	B3
Litio	D	D
Valproato sódico	D	D
Valpromida	NC	NC

NC: No Clasificada; FDA: Food and Drug Administration; ADEC: Australian Drug Evaluation Committee.

Fármacos usados en drogodependencias

NOMBRE QUÍMICO	CLASIFICACIÓN FDA	CLASIFICACIÓN ADEC
Acamprosato	C	B2
Buprenorfina	C	C
Bupropión	C	NC
Carbimida	NC	A
Clometiazol	NC	A
Clonidina	C	B3
Disulfiram	C	B2
Flumazenil	C	B3
Metadona	C	C
Naloxona	C	B1
Naltrexona	C	B3
Nicotina	D (parches) C (chicles)	D D
Tiamina	NC	NC
Tiaprida	NC	NC
Vareniclina	C	NC

NC: No Clasificada; FDA: Food and Drug Administration; ADEC: Australian Drug Evaluation Committee.

Miscelánea psicofarmacológica

NOMBRE QUÍMICO	CLASIFICACIÓN FDA	CLASIFICACIÓN ADEC
Amantadina	C	B3
Biperideno	C	B2
Bromocriptina	B	A
Cafeína	C	A
Cianocobalamina	C	NC
Ciproheptadina	B	A
Ciproterona	NC	B3
Citicolina	NC	NC
Dihidroergocristina	NC	NC
Dihidroergotamina	NC	C
Heptaminol-Deanol	NC	NC
Metilfenidato	C	B2
Oxcarbapentina	C	D
Piracetam	NC	NC
Pirisudanol	NC	NC
Prociclidina	NC	A
Propranolol	C	C
Selegilina	C	B2
Sulbutiamina	NC	NC
Tetrazepam	NC	NC
Topiramato	C	B3
Trihexifenidilo	NC	B1

NC: No Clasificada; FDA: Food and Drug Administration; ADEC: Australian Drug Evaluation Committee.



BIBLIOGRAFÍA

1. Australian Drug Evaluation Committee (1999). Prescribing medicines in pregnancy. An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy, 4.ª Ed. Government Publishing Service, Canberra, Australia. También disponible en: <http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm>.
2. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration (Feb 2006): Amendments to the Prescribing Medicines in Pregnancy Booklet. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Woden, Australia. También disponible en: <http://www.tga.gov.au/docs/html/mip/0602catchang.pdf>.
3. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration (Jun 2006): Amendments to the Prescribing Medicines in Pregnancy Booklet. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Woden, Australia. También disponible en: <http://www.tga.gov.au/docs/html/mip/0606newmed.pdf>.
4. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration (2007): Amendments to the Prescribing Medicines in Pregnancy Booklet. Australian Government Department of Health and Ageing Therapeutic Goods Administration. Woden, Australia. También disponible en: <http://www.tga.gov.au/docs/html/mip/0702newmed.pdf>.
5. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2008.
6. F.D.A.: Products FDA Regulates. También disponible en: www.fda.gov/ [Consulta: mar 2008].
7. Sthal SM. Essential Psychopharmacology: the prescriber's guide. Revised and update edition. New York: Cambridge University Press; 2006.
8. Vedia C. Guía de fármacos en el embarazo y la lactancia. 3.ª ed. Barcelona: Mayo; 2006.





Parte IV.

Aspectos éticos y legales

12. Aspectos éticos del uso de psicofármacos en pacientes embarazadas
13. Aspectos legales del uso de psicofármacos en embarazo y lactancia

12. Aspectos éticos del uso de psicofármacos en pacientes embarazadas

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 de 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? Y un pago 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, sobre todo, en algo que ya ha sido tratado extensamente en capítulos anteriores: la no disponibilidad (en general o para muchos de los fármacos que manejamos) de datos experimentales, ni clínicos, con el suficiente peso científico para afirmar que tal o cual psicofármaco no genera 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 los pacientes 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, como apunta 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».

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.

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 Spijk, 2008). Por ello, cuando el psiquiatra se plantea la necesidad de pautar un tratamiento con psicofármacos a una mujer en edad fértil, y de la que se sabe que mantiene relaciones sexuales, 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 supiera—, proteger al embrión en sus primeras semanas (las más críticas por iniciarse en ellas el desarrollo de los órganos vitales más importantes) (Martínez-Frías y Rodríguez, 2001).

Cuando el embarazo ya es conocido, la indicación de un tratamiento psicofarmacológico ha de ser muy sopesado, 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, primaria 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.

Pero no se puede obviar el bienestar de la madre y el riesgo de que una situación psicopatológica, crítica en ella (riesgo de autolesiones, riesgo de convulsiones, grave descompensación psicótica) podría ser incluso más perjudicial para el embrión que el hipotético riesgo derivado de algunos psicofármacos (al menos de aquéllos de los que se tiene constancia de su escasa o nula potencia teratogénica).

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 éstas por influjo de opiniones ajenas no suficientemente documentadas (consejos de no profesionales). 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, la detección y el manejo de recaídas.

Sabida es la importancia que tiene el autocuidado de la salud (alimentación, ejercicio, revisiones obstétricas, etc.) para el buen desarrollo del embarazo. Una embarazada gravemente enferma, desde el punto de vista psíquico (deprimida, psicótica, alcohóli-





ca, 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 este motivo, a veces el «mal menor» consiste en correr 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, aún 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 el incremento de una vivencia grata del proceso de embarazo.

Finalmente, hay que reseñar que muchas mujeres que padecen trastorno mental, especialmente si es de curso crónico, presuponen que no deben quedarse embarazadas por el hecho de sufrir una enfermedad (temor a su transmisión genética), o por el hecho de tomar medicación (temor a las malformaciones fetales). De nuevo, un proceso de información (a la futura madre, y si es posible también a su pareja) cercano y sincero por parte del profesional ayudará a aclarar los aspectos genéticos de la enfermedad y las alternativas terapéuticas, en el caso de que se diera el embarazo.

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, el riesgo de usarlos no siempre 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 sólo cuando es imprescindible, y siempre mediante fármacos validados en cuanto a eficiencia, efectividad y eficacia. Seguir las indicaciones de guías 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 et al., 1996):

- Haber descartado alternativas terapéuticas de menor riesgo (psicoterapia, modificación del ambiente, cuidados domiciliarios u hospitalarios, incluso el uso de la terapia electroconvulsiva, 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 no suele existir ni siquiera 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 de manera especial estos periodos, usando fármacos seguros para esas 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 en esta 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: «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, pacien-





tes, 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 de estos dos últimos (autonomía, beneficencia), el profesional debe contar siempre con la colaboración y el 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 legítimo interés en el caso, y que habrán de ser, al menos, 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 tienen una influencia nada desdeñable en el proceso de reflexión y decisión de la paciente.

Actualmente se acepta y reconoce que las decisiones terapéuticas sobre una persona enferma han de ser consentidas explícitamente por ésta, 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/competencia (pues en caso de no existir, las decisiones habrán de ser subrogadas, es decir, tomadas por otros en su representación) (Santander y Medrano, 2004).

De entrada, 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 ésta 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) que informe a la familia preservando siempre la confidencialidad, por tanto con el consentimiento de la paciente, y en los aspectos requeridos para un fin beneficiante.

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 digestión del concepto de consentimiento informado, tal vez por ser vivido como imposición, se observa a veces el extremo contrario. La tendencia actual es 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, y transfiriendo así la incertidumbre a un paciente con insuficientes elementos racionales para elegir. El proceso de deliberación antes aludido exige lo contrario, compromiso y un 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 competencia, o capacidad, 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 incompetencia, ésta debe ser demostrada; por lo tanto, mientras no se demuestre lo contrario, todo sujeto es competente. El hecho de sufrir una enfermedad mental, no convierte a un paciente automáticamente en incapaz para decidir. Los primeros esfuerzos han de invertirse en intentar revertir terapéuticamente la situación de incapacidad, pues muchas veces ésta 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 éste está en desacuerdo con lo propuesto por el facultativo que le atiende. Tan injusto





sería considerar incompetente a alguien simplemente porque se opone a una propuesta «sensata» (a los ojos de los profesionales o incluso de la familia), como dar por buena y competente 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 por Appelbaum y Grisso (1988):

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, etc.) suficiente.
3. Apreciación del significado que tiene la información que se le trasmite (situación de enfermedad, tratamiento, riesgos de aceptar y 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 (Dra-per 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 anteriormente, en el caso de que el clínico valorase la situación paciente como incapaz/incompetente, 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 competente para asumir esa responsabilidad.

LOS CONFLICTOS ÉTICOS RELACIONADOS CON LAS BUENAS PRÁCTICAS CLÍNICAS

El primer deber ético de un facultativo 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 beneficiante, justa y respetuosa hacia el paciente, quedaría mermado de su real valor.

La mujer embarazada que por sufrir un trastorno psíquico precise necesariamente un tratamiento 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, no sólo tener criterios bien fundamentados de su práctica profesional y prescriptora (como antes se han detallado), sino 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).

Si se valora que estas embarazadas son atendidas por diversos profesionales de la salud (médico de familia, obstetra, matrona, psiquiatra, etc.) y que las indicaciones y decisiones de unos van a afectar forzosamente a las de los otros, es imprescindible que exista una comunicación fluida entre profesionales y una eficiente coordinación entre ellos. Cuando la estructura asistencial lo permita, tal vez sea conveniente establecer programas y equipos específicos para realizar un seguimiento clínico multidisciplinar e íntimamente coordinado.

Pero, sin duda, la incidencia más temida es aquélla en que la situación de salud de la paciente haga que se plantee la interrupción del embarazo como salida a una situa-





ción de alto riesgo. Todas las medidas precautorias para evitar llegar a una decisión tan dolorosa, tanto para la embarazada como para el profesional, siempre serán pocas. Las medidas legales, que hace décadas permitieron en nuestro contexto la regulación de la interrupción voluntaria del embarazo, supusieron un importante avance sobre la situación previa, pero dejaron en manos de los psiquiatras un poder que tal vez no nos corresponde: determinar cuándo la salud psíquica de la madre está tan en riesgo, que se hace ineludible el planteamiento de la interrupción del embarazo como un mal menor. Con seguridad, la mayoría de los psiquiatras no desean ese poder de decisión, aunque por responsabilidad y compromiso con las pacientes no se abstengan del mismo. El clima social parece ya suficientemente maduro como para empezar a plantearse cuestiones ya resueltas en otros países europeos de nuestro entorno: una ley de plazos en el que la mujer sea quien decida libremente sobre su embarazo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Altshuler L, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996;153:592-606.
2. Appelbaum PS, Grisso T. Assessing patients' capacities to consent to treatment. *N Engl J Med* 1988;319:16358.
3. Brown P, Pantelis C. Aspectos éticos del tratamiento farmacológico. En: Bloch S, Chodoff P, Green eds. *La ética en psiquiatría*. Madrid: Triacastela; 2001.
4. Draper RJ, Dawson DD. Competence to consent to treatment: A guide for the psychiatrist. *Can J Psychiatry* 1990;35:2859.
5. Gracia D. *Fundamentos de bioética*. Madrid: Triacastela; 2008.
6. Gracia D, Júdez J. *Ética en la práctica clínica*. Madrid: Triacastela; 2004.
7. Gracia D. La deliberación moral: el método de la ética clínica. *Med Clin (Barc)* 2001;117: 18-23.
8. Grisso T, Appelbaum PS. *Assessing competence to consent to treatment: a guide for physicians and other health professionals*. New York: Oxford University Press; 1998.
9. Martínez-Frías ML, Rodríguez E. Información que se debería transmitir a la mujer en edad reproductiva que va a ser tratada con medicamentos. En: Varios autores. *Fármacos y embarazo*. Madrid: ASEDEF; 2001. p. 69-71.
10. Medrano J. Competencia y consentimiento informado en medicina. Aspectos clínicos. En: *Actas del VI Congreso Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Legal*, Toledo: Juste SAQF. 1996. p. 3-12.
11. Medrano J, Santander F. La valoración de la competencia de los enfermos: un nuevo reto para la psiquiatría. En: Baca E, Lázaro J eds. *Hechos y valores en psiquiatría*. Madrid: Triacastela; 2003. p. 387-400.
12. Morera B. Tratamientos de base biológica. En: Santander F (coordinador). *Ética y praxis psiquiátrica*. Madrid: Asociación Española de Neuropsiquiatría; 2000. pp. 133-50.
13. Santander F, Medrano J. Consentimiento informado, capacidad y decisiones por representación. En: Santander F ed. *Curso de formación Ética y psiquiatría*. Unidad didáctica I. Madrid: SANED; 2004. p. 25-38.
14. Teijeiro R, Van Spijk M. Psicofármacos durante el embarazo: cuándo y cómo deben usarse. *INTERPSIQUIS*. -1; También disponible en: http://www.psiquiatria.com/articulos/psiq_de_enlace/34451/ 2008.
15. Ward RK, Zamorski MA. Benefits and risks of psychiatric medications during pregnancy. *Am Fam Physician* 2002;66:629-36.
16. Wyszynski AA, Lusskin SI. Pacientes obstétricas. En: Wyszynski AA, Wyszynski B *Manual de psiquiatría para pacientes con enfermedades médicas*. Barcelona: Masson; 2006. p. 121-54.

13. Aspectos legales del uso de psicofármacos en embarazo y lactancia

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista jurídico, tres son las principales perspectivas que pueden contemplarse con relación al uso de psicofármacos durante el embarazo y la lactancia: a) la regulación legal de los psicofármacos (a lo largo de la «vida del medicamento»), b) el estatuto de los agentes implicados en la relación terapéutica (básicamente paciente, mujer lactante,¹ *nasciturus*, lactante y facultativo) y c) el sistema de responsabilidad por daños ocasionados con motivo de la prescripción y la administración de estos fármacos, en sus aspectos más significativos. No se agota, sin embargo, la problemática de esta materia en el ámbito estrictamente jurídico, ya que las implicaciones éticas impregnan toda actuación clínica en este campo, como habrá podido comprobarse en el capítulo anterior.

LA REGULACIÓN LEGAL DE LOS PSICOFÁRMACOS

Los psicofármacos pertenecen a la categoría de «medicamentos de uso humano», entendiéndose por tales «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

¹El término lactante se emplea en una doble acepción en este capítulo: al referirme a la «mujer lactante» empleo el adjetivo (mujer que amamanta); al utilizar el término lactante sin más empleo el participio activo de lactar, es decir, me refiero al niño lactante.



acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico» (Art. 8.a) de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (en adelante LM).

La intervención administrativa, a través de sus instrumentos jurídicos y de control, tiene lugar a lo largo de toda la «vida jurídica del medicamento» (CEFI, 1993; Vidal, 2000). Dicha intervención de la Administración abarca desde la investigación del producto hasta su dispensación (Barrios, 2005) e, incluso, va más allá, a través de la red de farmacovigilancia.² El proceso administrativo de autorización de un psicofármaco, su proceso de fabricación y la comercialización en nada difieren de cualquier otro medicamento de uso humano. Es pertinente, sin embargo, hacer particular mención a alguna de las fases del proceso investigador-productor-comercializador-distribuidor, de la «vida» del psicofármaco.

La norma legal de referencia en esta materia es la citada LM, la cual fue aprobada en base a diversos títulos competenciales (Disposición Final 1.^a LM), aunque el precepto clave, a nuestros efectos, es el Art. 149.1.16.^a de nuestra Constitución (en adelante CE), conforme al cual el Estado tiene competencia exclusiva en materia de «bases y coordinación general de la sanidad» y sobre «legislación sobre productos farmacéuticos». El marco normativo se desarrolla mediante una abundante regulación de rango reglamentario, buena parte de la cual se dictó en desarrollo de la anterior Ley del Medicamento (Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del Medicamento) y otra ha sido posterior a la vigente LM.

LA INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA

Siendo, en principio, libre la investigación en el ámbito de la Medicina, en nuestro entorno, habrán de respetarse las disposiciones del llamado «Convenio de Oviedo» (CDHB)³ y «otras disposiciones jurídicas que garanticen la protección del ser humano» (Art. 15 CDHB). Como señala el *Informe Explicativo del Convenio* precitado (Informe Michaud),

²Arts. 53-56 LM y Real Decreto 1344/2007, del 11 de octubre, por el que se regula la farmacovigilancia de medicamentos de uso humano (BOE, del 1 de noviembre).

³Instrumento 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), alcanzado en Oviedo el 4 de abril de 1997 (BOE, de 20.10.1999).



en sus párrafos 95 y 96, aunque la libertad de investigación científica en Medicina se justifica tanto por el derecho de la humanidad a conocer, como por los considerables avances, en términos de salud y bienestar, que puede proporcionar a la humanidad, no menos cierto es que «tal libertad no es absoluta», sino que está limitada por el propio Convenio y otras normas de protección. Es decir, 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, así como a otros derechos y libertades fundamentales. Así, se justifica pues que el Art. 2 CDHB enuncie que «El interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o de la ciencia».

El CDHB es una norma vinculante para el Estado español, no un mero enunciado ético internacional, desde el momento en que con su ratificación ha pasado a formar parte del ordenamiento jurídico español. La regulación en la materia se completa con la Ley 14/2007, del 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,⁴ establece unas garantías específicas para las investigaciones biomédicas en el embarazo y lactancia y, en su Art. 19, dispone:

⁴Artículo 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.



- «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.
 - 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.
 - 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 plenamente justificado desde la perspectiva ético-legal, si bien dichas limitaciones impiden, o al menos limitan, la realización de ensayos clínicos adecuados en embarazadas y explican la falta de datos de alta fiabilidad en esta materia (Bellver y Cañete, 2006). Precisamente, por ello, se impone el principio de prudencia (de «precaución» habla el Art. 2.f Ley 14/2007).

LAS GARANTÍAS DEL PSICOFÁRMACO

En general, los psicofármacos no tienen la consideración de «medicamentos especiales», es decir, de fármacos que gozan de unas, también especiales, garantías sanitarias, y a los que se refieren los Arts. 45-52 LM (vacunas y demás medicamentos biológicos, medicamentos de origen humano, medicamentos de terapia avanzada, radiofármacos, medicamentos homeopáticos, medicamentos de plantas medicinales y gases medicinales). No obstante, sí son «medicamentos especiales» 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 LM y por su normativa específica, estando sometidos a las restricciones derivadas de las obligaciones adquiridas ante la Organización de Naciones Unidas (ONU) en la lucha contra el tráfico ilícito de sustancias estupefacientes y psicotrópicas (Art. 49 LM).



A salvo de lo anterior, es de aplicación a los psicofármacos la regulación general contenida en la LM. Por tanto, han de reunir el conjunto de garantías enumerado y descrito en los Arts. 9-15 LM: requieren previa autorización y registro (Art. 9), lo que a su vez exige que concurran unas garantías de calidad, seguridad, eficacia, identificación e información (Art. 10.1).

La garantía de calidad comporta que todo medicamento debe tener perfectamente establecida su composición cualitativa y cuantitativa, correspondiendo al Ministerio de Sanidad y Consumo establecer el tipo de controles exigibles: al laboratorio para la autorización de la comercialización, y al fabricante para garantizar la calidad de las materias primas, de los productos intermedios, del proceso de fabricación y del producto final, incluido el envasado y la conservación. Por su parte, la Real Farmacopea Española establece la calidad que deben cumplir los principios activos y excipientes, debiendo actualizarse y publicarse periódicamente. A la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (en adelante 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 LM).

La garantía de seguridad obliga a que los medicamentos, principios activos y materias primas utilizados sean objeto de los estudios toxicológicos y clínicos pertinentes para garantizar la seguridad «en condiciones normales de uso», las cuales estarán en relación con la duración prevista del tratamiento. Tales estudios comprenderán ensayos de toxicidad aguda y crónica, ensayos de mutagénesis y, en su caso, carcinogénesis, además de aquellos que se consideren necesarios para una correcta evaluación de la seguridad y tolerancia de un medicamento. Expresamente, se señala que dichos estudios comprenderán los ensayos de teratogenia, embriotoxicidad y fertilidad (Art. 12 LM). En la Parte I del Anexo I del Real Decreto 1345/2007, del 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. 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.

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 fármaco.

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 posnatales 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 conveniente 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.

La eficacia de los medicamentos, para cada una de sus indicaciones, debe establecerse en base a la realización previa de estudios preclínicos y ensayos clínicos, que se ajustarán a las exigencias normativas y a las que se deriven de los avances en el conocimiento científico de la materia. Para ello, deben planificarse los ensayos clínicos, realizándose 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).

La correcta (y oficial) identificación del medicamento constituye otra garantía sobreañadida a la que hace referencia el Art. 14 LM.

Existe, por tanto, una garantía muy relevante, tanto para el facultativo como para la propia paciente, relativa a la información del medicamento, regulada en el Art. 15



LM. Corresponde al Ministerio de Sanidad y Consumo regular los aspectos relativos a la misma (características, extensión, pormenores y lugares donde ha de figurar). Tal información, que se facilitará al menos en castellano, ha de comprender 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: ficha técnica, prospecto y etiquetado. Los textos y características de los mismos forman parte de la autorización del medicamento, que corresponde otorgar a la AEMPS; e igual sucede con las posteriores modificaciones. En concreto:

- La ficha técnica, o resumen de las características del producto, ha de reflejar 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. Corresponde a la AEMPS poner la misma a disposición de los servicios de salud de las Comunidades Autónomas, de los colegios u organizaciones profesionales, de los médicos y de los 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 LM). La regulación de la LM se desarrolla en los Anexos I (Parte I, 1.3) y II del RD 1345/2007.
- 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. Ha de ser legible y claro, asegurando su comprensión por el paciente y reduciendo al mínimo los términos de naturaleza técnica (Art. 15.3 LM). La regulación de la LM se desarrolla en los Anexos I (Parte I, 1.3) y V del RD 1345/2007.
- 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). El pormenor de los detalles del etiquetado está regulado en los anexos I (Parte I, 1.3) y III del RD 1345/2007.

LA PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

La prescripción de un psicofármaco corresponde al facultativo, estableciendo la AEMPS las condiciones de prescripción, previa clasificación entre medicamentos sujetos y no



sujetos a prescripción médica (Art. 19.1 LM). Los psicofármacos se consideran medicamentos sujetos a prescripción médica, por lo cual han de instaurarse mediante el documento legal y reglamentariamente regulado: la receta médica (Art. 77 LM).

La dispensación corresponde a las oficinas de farmacia autorizadas o a los servicios de farmacia hospitalarios (Art. 2.6 LM) y ha de ajustarse a las condiciones de prescripción establecidas (Art. 19.7 LM y Real Decreto 1910/1984, de 26 de septiembre, de Receta Médica)⁵.

EL ESTATUTO JURÍDICO DE LOS AGENTES IMPLICADOS EN LA RELACIÓN TERAPÉUTICA

LA PACIENTE

El principio de igualdad

La mujer embarazada o lactante tiene derecho a la igualdad, o como diría Dworkin, tiene derecho a igual consideración y respeto (Dworkin, 1978). Y, 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).

Existen notorias y radicales diferencias entre enfermos y sanos, e incluso entre diferentes tipos de enfermos que, por lo dicho, pertenecen al plano descriptivo. Mas todos, absolutamente todos, han de gozar de igualdad de trato, con dignidad y libertad.

⁵Desarrollado por las Órdenes de 7.11.1985 (BOE, de 16 de noviembre) y 1.2.1990 (BOE, de 9 de febrero).



El panorama jurídico positivo es elocuente al respecto. Precisamente en base al principio de igualdad enunciado en el Art. 14 CE, la Ley General de Sanidad (Ley 14/1986, de 25 de abril) proscribiera todo tipo de discriminación, refiriéndose a «todos» (Art. 10.1); la Ley de Autonomía del Paciente (Ley 41/2002, de 14 de noviembre) regula los «derechos y obligaciones de los pacientes» sin establecer diferencia alguna entre ellos (Art. 1) y la LM invoca la igualdad, bien es cierto que referida a la perspectiva territorial (Arts. 77.8 y 88).

Por consiguiente, la mujer embarazada o lactante en tratamiento psicofarmacológico, descriptivamente, es diferente, pero normativamente es igual. La afirmación parece obvia pero, por lo que a continuación se dirá, es pertinente traerla a colación.

Dos son las «diferencias» fundamentales de la mujer embarazada o lactante sometida a tratamiento psicofarmacológico. La primera concierne a su propio estado de salud (físico, pero especialmente psíquico). La segunda se refiere a la vida dependiente ya existente (niño lactante) o por venir (*nasciturus*).

Las diferencias descriptivas y, al mismo tiempo, la igualdad normativa dan lugar a un rico repertorio de cuestiones. Las probablemente más relevantes serán objeto de mero análisis en este capítulo.

La paciente embarazada o lactante con trastornos psíquicos puede verse afectada por los riesgos inherentes a cualquier tratamiento farmacológico pero, además, tal tratamiento eventualmente puede originar daños a terceros (niño lactante o *nasciturus*). Toda la exposición que sigue se ve matizada por tal circunstancia. Matiz que se haya ya presente desde el momento inicial: la instauración de un tratamiento y la ponderación de los riesgos y beneficios del mismo.

En la STC 53/1985, del 11 de abril, especialmente en el Fundamento Jurídico 11), que resolvió el recurso previo de inconstitucionalidad interpuesto contra el texto definitivo del Proyecto de Ley Orgánica de reforma del Art. 417bis del Código Penal anterior (precepto aún vigente), se afrontó el delicado tema de la ponderación de los intereses de la madre gestante y del *nasciturus*. Lo hizo evidentemente en un contexto muy determinado, la aprobación de la citada ley de 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 ob-



servar 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 los intereses en juego, inclinando la balanza a favor de la madre. Similar operación de evaluación de intereses efectúa el médico cuando prescribe, pero a la vez, ha de llevar a cabo una evaluación de riesgos y beneficios.

En efecto, los psicofármacos, es hecho notorio, 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 comprobado 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. Y en el caso de los antidepresivos, 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.

El consentimiento informado de la mujer embarazada o lactante

El «consentimiento informado», cuyos antecedentes los podemos encontrar en diversas resoluciones judiciales norteamericanas de principios del siglo XX, y que se consagra en lo judicial en la sentencia *Salgo v. Leland Stanford Jr. University Board of Trustees* (1957), 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 del 12 de enero de 2001 expresa su relevancia con términos elocuentes: «El consentimiento informado constitu-



ye 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, del 25 de agosto, de normas provisionales de gobierno y administración y garantías de los usuarios), será finalmente reconocido en sede legal (Art. 10.6 Ley 14/1986, del 25 de abril, General de Sanidad) y actualmente aparece regulado en una norma legal estatal que tiene la condición de básica, la Ley 41/2002, del 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 (Arts. 2.2, 8-10 y Disp. Adic. 1.^ª).

En el caso de la mujer embarazada, o lactante, se reconoce, como no podía ser de otro modo, la vigencia del principio de consentimiento informado. No obstante parecen necesarias algunas matizaciones.

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 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 legalmente contempladas que alteran el precedente principio. La primera, es que la paciente esté incapacitada legalmente, es decir, se haya dictado una sentencia en tal sentido, la cual «determinará la extensión y los límites (de la incapacitación)» (Art. 760 Ley de Enjuiciamiento Civil). Sin sentencia judicial previa no hay incapacitación legal (Art. 199 Código Civil, en adelante CC). Pero ésta puede tener lugar cuando concurren «enfermedades o deficiencias persistentes de carácter... o psíquico que impidan a la persona gobernarse por sí misma» (Art. 200 CC). Pero, aunque la paciente esté incapacitada, ha de tenerse en cuenta la previsión contenida en el Art. 5.2 LAP: «El paciente será informado, incluso en caso de incapacidad,



de modo adecuado a sus posibilidades de comprensión, cumpliendo con el deber de informar también a su representante legal». 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).

La segunda 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, por consiguiente, no a la incapacidad jurídica (que sólo 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 simplíficadamente, 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, por lo que sería la aptitud o idoneidad para realizar eficazmente actos jurídicos (Castán, 1971; Díez-Picazo y Guillón, 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 de 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, aunque en asistencia sanitaria general tiene caracteres propios, en materia de salud mental bien podría reconducirse al caso anterior. Se refiere al supuesto contemplado en el Art. 9.2.b) LAP, es decir, al supuesto en 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. Pudiera darse, no obstante, el caso de que los familiares o vincula-



dos de hecho a la paciente negasen la instauración del tratamiento, y ello supusiera un perjuicio para su salud. En este caso, el recurso a la autoridad judicial para recabar la autorización del tratamiento parece inevitable (Cobrerros, 1988).

En el supuesto de que la paciente no esté incapacitada y sea «competente», 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 sólo si conocemos y en proporción a nuestro conocimiento» (Cardozo, 1947). Como señaló la STS 1.ª 7.3.2000, 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 1.ª, 10.6.1963). Información y consentimiento son dos conceptos 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 pudieran 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 que se proporcione a la paciente, antes de que esta consienta someterse a un tratamiento farmacológico, son pertinentes algunas concreciones.

Diagnóstico y pronóstico son elementos de la información previa al consentimiento, sobre los que no creemos que este sea el lugar adecuado para explayarnos. Por el contrario, sí merece la pena resaltar otros aspectos acerca de la extensión del contenido informativo. En primer lugar, debe informarse sobre las alternativas terapéuticas. Estas, en ocasiones, tendrán que ver con la sustitución de una especialidad farmacéutica por otra con menores efectos adversos o en diferentes dosis, aunque en otras ocasiones pudiera sustituirse el tratamiento farmacológico, o rebajarse la dosis en su caso, por otras terapias (Psicoterapia, p. ej.). En segundo lugar, deberá informarse sobre los beneficios esperables (Lafarga, 1997) y los riesgos eventuales del tratamiento (Meisel et al., 1977; González, 1990), para la madre y para el hijo. Entre los riesgos eventuales no sólo habrán de incluirse los riesgos derivados del tratamiento, sino también los derivados de la no instauración del mismo (Alonso y Fanego, 2003).





No es fácil resolver qué tipo de riesgos deben comunicarse. Aunque la propuesta de Jorge Barreiro no resuelva todos los casos, podría concluirse, con él, 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 al sostener que no debería informarse de los riesgos mínimos o accesorios, 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).

Señalar finalmente, que algún autor considera que el consentimiento informado ha de ser emitido no sólo 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, con permiso de ésta, al padre de la criatura.

La información terapéutica ajena al consentimiento de la mujer embarazada o lactante

La información facilitada previamente al otorgamiento del consentimiento no agota las manifestaciones del deber informativo que incumbe al médico en particular, y al sistema sanitario en general. 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 del 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).

No obstante, junto a la información previa a la obtención del consentimiento informado, que acabamos de ver, existe un tipo de información directamente relacionada con el proceso terapéutico. Una información que es complemento necesario del mismo. Es



la llamada «información terapéutica» (Amarilla y Amarilla, 2002) que, a su vez, 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, etc.) y b) la información terapéutica acerca de las recomendaciones a seguir durante el tratamiento (estilo de vida y pautas de comportamiento durante el tratamiento). A ambas nos vamos a referir a continuación, de forma conjunta, pues ello lo permite la naturaleza del tema aquí abordado.

Un 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, del 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 LM). Junto a las garantías sobre identificación del medicamento (Art. 14 LM), 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 o 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 LM). Naturalmente, el facultativo no puede dejar al albur de la comprensión de la paciente aspectos relevantes del empleo y las consecuencias de los psicofármacos. De ahí, precisamente, que en el mismo momento de la prescripción de uno de estos productos, el médico deba dar una información suficiente de estos. La misma forma, en cierta medida, parte del proceso deliberativo médico-paciente. O dicho en otros términos, 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 otro orden de cosas, 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. Em médico 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 reciba del fabricante (ficha técnica) y emisor de aquella otra que ha de suministrar a su propio 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.

EL *NASCITURUS*

En el caso de embarazo, cobra especial relieve la cuestión de la protección al *nasciturus*. Con este término jurídico se designa al ser concebido aún no nacido. Desde el Derecho Romano hasta nuestros días carece de «personalidad jurídica». De hecho, el nacimiento determina la personalidad (Art. 29 CC). Ahora bien: «Para los efectos civiles, sólo se reputará nacido el feto que tuviere figura humana y viviere veinticuatro horas enteramente desprendido del seno materno» (Art. 30 CC). Ambas condiciones también proceden del Derecho Romano y tienen distinta fundamentación (evitar otorgar la condición de persona a quien no debiera otorgársele, seres mitológicos; o evitar reconocimiento de bienes y derechos a nacidos inviables, respectivamente).

A pesar de ello, el *nasciturus* gozó en Derecho Romano, y goza en la actualidad, de cierta protección jurídica. En nuestro ordenamiento, al concebido, a efectos civiles, 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, por ejemplo, castigándose el aborto fuera de los supuestos legalmente despenalizados (Arts. 144-146 CP) o las lesiones que pudieran provocársele (Arts. 157-158 CP).

Es precisamente en el ámbito penal en el que se suscitan las cuestiones de mayor interés. Básicamente las dos que siguen.



Despenalización del aborto por indicación terapéutica

Conforme al Art. 417 bis.1.1.^a del Código Penal de 1973 (en redacción dada por la Ley Orgánica 9/1985, del 5 de julio, aún vigente) no será punible el aborto cuando, al margen de cumplimentarse los requisitos formales legalmente exigidos (consentimiento de la embarazada y realización por médico o bajo su dirección en un establecimiento acreditado), éste «sea necesario para evitar un grave peligro para la vida o la salud física o psíquica de la embarazada, y así conste en un dictamen emitido con anterioridad a la intervención por un médico de la especialidad correspondiente, distinto de aquél por quien, o bajo cuya dirección se practique el aborto», si bien «en caso de urgencia por riesgo vital para la gestante, podrá prescindirse del dictamen y del consentimiento expreso».

La indicación terapéutica no estaba reconocida expresamente en la legislación anterior a la reforma legal de 1985. No obstante, no había mayor inconveniente en recurrir al llamado «estado de necesidad» como eximente penal que obviaba las consecuencias de una actuación, en principio delictiva, al entender que, en caso de conflicto entre la vida de la madre y del *nasciturus*, tiene mayor valor la vida independiente (Díez, 1989).

Desde el plano jurídico, los intereses materiales que se protegen con el Art. 417 bis, 1.1.º CP son «la vida o la salud física o psíquica de la embarazada» (Díez, 1989). En cuanto al término «peligro para la vida» ya vimos cómo la STC 53/1985, del 11 de abril, con buen criterio, entendió que lo que se plantea en estos casos es «el conflicto entre el derecho a la vida de la madre y la protección de la vida del “nasciturus”, siendo preferente la primera».

Respecto a qué ha de entenderse por «salud», parte de la doctrina entiende inadecuado aplicar el amplio concepto que la Constitución de la Organización Mundial de la Salud (OMS) de 22.7.1946 incluye en su preámbulo: «estado de completo bienestar físico, mental y social y no sólo la ausencia de enfermedad o dolencia», lo que daría cabida a la indicación económico-social dentro de la terapéutica (Vicente, 1985; Bajo, 1986; Díez, 1989). Pero otros autores se inclinan por el concepto amplio de la OMS, precisamente para atender los conflictos económico-sociales que pudieran plantearse (Landrove, 1987; Cuerda, 1983).

El daño a la salud debe ser de entidad, en cualquier caso. No basta con que sean molestias inherentes a la gestación o parto habituales, sino que el riesgo ha de ser supe-



rior al normal en todo embarazo. Podría decirse que es exigible que el daño que amenaza a la salud sea incurable, deje secuelas o incluso sea duradero (Díez, 1989). En este sentido, la STC 53/1985, del 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. De ahí precisamente que haya que resaltar el carácter «necesario» del aborto. Como señala la STC 53/1985: «el término “necesario”, que se utiliza en el núm. 1 Art. 417.bis CP en la redacción del Proyecto, sólo 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, si 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 –es de advertir– que esto último, en sí mismo, pudiera resultar aún más perjudicial para la salud psíquica de la embarazada (Molina y Sieira, 2000; Díez, 1989).

Indudablemente, la gestación conlleva un conjunto de cambios fisiológicos importantes que pueden desembocar en cuadros patológicos graves (Perera y Sánchez Casas, 1989). Se pueden producir importantes cambios psíquicos en la embarazada, que 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 se vive con fuerte ambivalencia o rechazo, puede dar lugar a descompensaciones obsesivas u obsesivo-compulsivas graves que requieren un pormenorizado análisis. Si concurre alcoholismo, ya no sólo deben valorarse 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. Por otra parte, 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 cualquier caso, ha de reconocerse que es precisamente la indicación psiquiátrica la que plantea mayores problemas de interpretación (Vicente, 1985).

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 en grandes dosis ni era adictiva. Las primeras voces de alarma sobre los efectos nocivos del fármaco surgieron en 1961, al constatar 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 sobreseyó la causa al adquirir la empresa farmacéutica el compromiso de indemnizar a las víctimas. Sin embargo, la experiencia padecida removió 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 tales lesiones, 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 2.ª, 5.5.1988, 1.4.1992, 29.3.1988, 4.10.1990 y 5.4.1995). El vigente CP de 1995 acabó con el vacío legal, regulando por vez primera el delito de lesiones al feto.

En el supuesto de que un psicofármaco provocara lesiones (entendiendo por tal cualquier menoscabo de la integridad corporal o de la salud física o mental) al feto, nuestro Código Penal prevé que, en caso de conductas imprudentes, al fin y al cabo las más frecuentemente incriminadas en el ámbito sanitario, se castigue a quien provoque una lesión o enfermedad que perjudique gravemente el desarrollo fetal normal o provoque en el feto una grave lesión física o psíquica, con la pena de prisión de 3 a 5 meses o multa de 6 a 10 meses (Art. 158.I CP)⁶. Además, de concurrir una específica imprudencia profesional, no infrecuente en el ámbito al que aquí nos referimos, la prueba contemplará la inhabilitación especial para el ejercicio de la profesión por un periodo de seis meses a dos años (Art. 158.II CP). Por ejercicio de la profesión ha de entenderse que se trata de la profesión médica, cualquiera que sea la especialidad, por lo que la inhabilitación lo es para toda especialidad (STS 2.ª, 15.11.2001).

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 éste sea la salud de la madre, que

⁶Según el vigente CP (Arts. 50-53), la pena de multa consiste en la imposición al condenado de una sanción pecuniaria que, por lo general, se impondrá por el sistema de días-multa. Se establece por consiguiente una cuota diaria de entre 2 y 400 euros (en proporción a la situación económica del reo, sus cargas y obligaciones familiares y otras circunstancias personales, aunque también puede tenerse en cuenta el daño causado). De no satisfacerse la multa, el penado quedará sujeto a una responsabilidad personal subsidiaria de un día de privación de libertad por cada dos cuotas diarias no satisfechas, aunque también acordarse de que dicha responsabilidad se satisfaga mediante trabajos en beneficio de la comunidad.



merece una protección penal específica e independiente, queda por resolver si es el feto en sí o sólo el nacido con taras derivadas de un daño infligido en el periodo fetal. Aunque existe alguna opinión favorable a entender que sólo 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 al feto» [Art. 157 CP]). Y sujeto pasivo es el feto, con independencia de que alcance o no 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. Afirmar la STS 2.^a, 22.1.1999 que «el comienzo del parto pone fin al estado fetal y ese comienzo surge con el llamado “periodo de dilatación” y continúa con el periodo de expulsión, en ambos tiempos el nacimiento ya ha comenzado». Como 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; y similar línea sigue la STS 2.^a 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 2.^a 29.11.2001: «la alteridad como atribu-



to 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».

EL LACTANTE

El lactante constituye una evidencia arquetípica para la esencia de la responsabilidad según Hans Jonas, ya que «reúne en sí la fuerza, que se testifica 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 que el lactante es «persona» en todos los sentidos jurídicos de la expresión, gozará de la protección civil y penal en cuanto tal. Más intensa, si cabe, dada su situación de desvalimiento, de dependencia, en la práctica total, de otra/s personas. Tiene derecho a una «protección especial» (Principio 2 Declaración de Derechos del Niño, Resolución de la Asamblea General de Naciones Unidas 1386(XIV), del 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 de menor de doce años, tendrá una penalidad agravada (Art. 148.3 en relación con el 147 CP). En nuestro ordenamiento civil, también serán de plena aplicación las normas correspondientes sobre responsabilidad contractual (Art. 1101 CC) y extracontractual (Art. 1902).

EL FACULTATIVO

El facultativo, en su actuación dispone de «libertad profesional» (Art. 5.º de los Principios Europeos de Ética Médica. Conferencia Internacional de Órdenes Médicas de 1987), rigiéndose su actuación 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 el caso de la farmacoterapia durante el embarazo y la 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, cabe 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 EE. UU., 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, etc., y la constitución genética del feto) (Massana, 2000).

La ponderación de riesgos y 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 y beneficios) que afectan a dos seres, y que por tanto, pueden no ser coincidentes. Por otro lado, el facultativo tiene ante sí, aunque en la práctica no siempre, diversas opciones terapéuticas. La contraposición de intereses madre-hijo se resuelve, como hemos visto, a favor de la primera, dado que se otorga mayor valor a la vida independiente (STC 53/1985, de 11 de abril). Pero es más, concreta nuestro Tribunal Constitucional en esta conocida sentencia, existen «supuestos en los cuales la vida del *nasciturus*, como bien constitucionalmente protegido, entra en colisión con derechos relativos a valores constitucionales de muy relevante significación, como la vida y la dignidad de la mujer», lo que obliga a llevar a cabo una ponderación, que en el caso de grave peligro para la salud de la embarazada, se resuelve a su favor. Señalar 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. El término “salud” se refiere a la salud física o psíquica, como se deduce con toda evidencia de los debates parlamentarios» (FJ 10). Esta argumentación, que en principio fue llevada a cabo con relación al aborto por indicación terapéutica, cabe con mayor razón en el caso de eventuales lesiones que pudieran provocarse al feto por utilización de psicofármacos durante el embarazo,



prescritos precisamente por razón de un grave peligro psíquico y físico (suicidio) de la embarazada.

Afirmado lo anterior, es preciso reflexionar a un segundo nivel: el relativo a 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 sólo es posible en algunos cuadros clínicos (por ejemplo, los que admitan como solución idónea la psicoterapia). En otros manifiestamente es imposible.

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 pese a todas las ventajas que pueda tener, 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. Ha sido Hans Jonas quien ha descrito con detalle la justificación y el contenido de este principio en varias de sus obras. Lo cierto es que la moderna responsabilidad está unida a una prudencia responsable (Arcas, 2007). Inicialmente Jonas en *El principio de responsabilidad* (Jonas, 1995) pone de relieve cómo el dominio de la naturaleza, a través de la ciencia y la técnica, precisamente por su éxito, conlleva un peligro de catástrofe, especialmente en los terrenos económico y biológico. En esta primera obra sobre el tema, Jonas se centra en el daño que al medio ambiente provoca la actuación del hombre, por lo que debe establecerse una unidad de destino entre el hombre y la naturaleza, precisamente para respetar los derechos de las generaciones futuras; pero también existen menciones explícitas al papel de los padres en relación con la responsabilidad que asumen respecto a sus hijos. Posteriormente, Jonas aplicó en la práctica tal principio, precisamente en el ámbito médico, explayándose, en lo que aquí interesa, en el campo de la investigación biomédica (Jonas, 1997). Sin especiales dificultades pueden trasladarse al ámbito del empleo de los psicofármacos en el embarazo y la lactancia las conclusiones a las que llegó Hans Jonas. 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. Jonas considera que las garantías que se establezcan en el ámbito de la experimentación biomédica, pueden ra-



lentizar 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, en consecuencia, 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).

EL SISTEMA DE RESPONSABILIDAD

EN GENERAL

Este breve capítulo no parece lugar adecuado para extendernos en exceso sobre el «sistema de responsabilidad» español. Baste recordar que, eventualmente, el empleo de psicofármacos puede dar origen a responsabilidad del facultativo (y del farmacéutico, aunque no abordaré aquí esta cuestión), pero también del fabricante del medicamento.

Esta 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 o falta, Art.117 CP. Como es sabido, en el ámbito médico, prácticamente la infracción 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 oca-



sionado por la perpetración de un delito o falta, Art. 116 CP), aunque en este caso tal responsabilidad sí podría estar asegurada, como acaba de apuntarse.

Eventualmente, puede ser responsable la Administración Sanitaria, ya que ésta 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 éste 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.

RESPONSABILIDAD POR LOS DAÑOS OCASIONADOS CON MOTIVO DE LA PUESTA EN CIRCULACIÓN DE LOS PSICOFÁRMACOS

En la materia que estamos tratando, lo que más puede interesar es la responsabilidad del fabricante de psicofármacos por daños ocasionados por sus productos. La defensa de los consumidores y usuarios se inaugura en nuestro derecho moderno con la Ley 26/1984, del 19 de julio, para la Defensa de los Consumidores y Usuarios (LGDCU), que fue seguida de la Ley 22/1994, de 6 de julio, de responsabilidad civil por los daños causados por productos defectuosos (LRCPD). En la actualidad, está vigente el Real Decreto Legislativo 1/2007, del 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 (TRLGDCU), que deroga tanto la LGDCU como la LRCPD.

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. Obviamente, los psicofármacos pertenecen indiscutidamente a la categoría de «productos». A su vez se entiende por «producto defectuoso», «aquel 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) (Solé, 1997).

El defecto puede entenderse en sentido restringido (defecto del producto), o en sentido amplio, referido al producto o a la información e instrucciones suministradas (Solé,



1997). Por eso, entre los derechos básicos de los consumidores y usuarios se encuentran la indemnización por los daños y la reparación de los perjuicios sufridos, así como la información correcta sobre los diferentes bienes y servicios (Art. 8.c y d). Respecto a lo primero, cabe indicar que los empresarios no pueden utilizar ingredientes, materiales y demás elementos susceptibles de generar riesgos para la salud y seguridad de las personas (13.i). Respecto a lo segundo, 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).

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).

En principio, el productor 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). Ahora bien, y este es el dato más relevante, en el caso de medicamentos destinados al consumo humano, los sujetos responsables no pueden invocar la causa de exoneración de responsabilidad anterior (Art. 140.3 TRLGDU).

En consecuencia de lo dicho, el «productor» (fabricante o importador en la Unión Europea, Art. 138.1 TRLJDCU) 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.). Como elocuentemente expresa la STS 1.ª 20/09/2006, la responsabilidad por productos defectuosos es puramente objetiva en el caso de productos farmacéuticos y servicios sanitarios.

El producto responde por defectos de diseño, entendiendo por tales 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), más recuérdese que 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.

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

Y por último, el «productor» también responde por defectos de información. Probablemente éste constituya el *punctum dolens* de la cuestión. Habiéndose ya efectuado en páginas precedentes mención a algunos aspectos de esta garantía informativa, deben añadirse no obstante, algunas consideraciones complementarias.

En los últimos tiempos, esporádicamente, van dictándose sentencias que declaran la responsabilidad del fabricante por incumplimiento del deber de información sobre fármacos. Elocuente es el caso Tobin (Barrios, 2001a, 2001b y 2002), en EE. UU., 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 SAP Baleares, Civil, 19/07/2000, 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 1.ª Instancia de Valencia n.º 14, del 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: «todo 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».

Con independencia de la descrita doctrina del *learned intermediary*, es patente que el fabricante de medicamentos tiene en España el doble deber de informar al facultativo (ficha técnica) y al consumidor (prospecto). No basta, pues, con informar sólo al consumidor. De hecho, la máxima información ha de contenerse en la ficha técnica dirigida a los profesionales sanitarios.



BIBLIOGRAFÍA

1. Albadalejo M. Derecho Civil. 12.ª ed. Barcelona: Bosch; 1991.
2. 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. Madrid: Thomson-Civitas; 2003.
3. Amarilla M, Amarilla N. La responsabilidad contractual terapéutica en el siglo XXI. Madrid: European Pharmaceutical Law Group; 2002.
4. Arcas P. Hans Jonas y el principio de responsabilidad: del optimismo científico-técnico a la prudencia responsable. Granada: Editorial Universidad de Granada; 2007.
5. Bajo M. Manual de Derecho Penal. Parte Especial. Delitos contra las personas. Madrid: Ceura; 1986.
6. Barrios LF. Responsabilidad por suicidio como consecuencia del tratamiento antidepresivo (Caso Tobin vs. Smithkline Beecham). La Ley. 5434. 2001a.
7. Barrios LF. Perspectiva jurídica de la relación entre farmacoterapia antidepresiva y suicidio. Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría; XXI: 37-54. 2001b.
8. Barrios LF. Responsabilidades del fabricante de medicamentos. Legislación comparada. Farmacia Profesional 2002;16:24-31.
9. Barrios LF. Introducción: el marco jurídico de los psicofármacos. En: Pacheco L y Medrano J eds. Guía para el uso autorizado de psicofármacos en España 2005. Barcelona: Glosa; 2005. p. 15-67.
10. Bellver F, Cañete C. Manejo de psicofármacos en la gestación y la lactancia. En: Cámara JM, Cañete C y Dualde F, eds. Manual de Psicofarmacoterapia. Madrid: Entheos; 2006. p. 453-73.
11. Bobbio N. El tiempo de los derechos. Madrid: Sistema; 1991.
12. Cardozo B. The Paradox of Legal Science. En: Hall Margaret eds. Selected Writings of Benjamin Nathan Cardozo. New York: Fallon Law Book Co.; 1947.
13. Castán J. Derecho Civil Español Común y Foral. T. I. Introducción y Parte General. Vol. 2. Teoría de la relación jurídica. La persona y los derechos de la personalidad. Las cosas. Los hechos jurídicos. 11.ª ed. Madrid: Instituto Editorial Reus; 1971.
14. 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.
15. Cobreros E. Los tratamientos sanitarios obligatorios y el derecho a la salud (Estudio sistemático de los ordenamientos italiano y español). Oñate.HAEE/VAP. 1988.
16. Corcoy M. Libertad de terapia versus consentimiento. En: Casado M ed. Bioética, derecho y sociedad. Madrid: Trotta; 1998.



17. Cuerda A. El delito de aborto ante la Propuesta de anteproyecto del nuevo Código penal. Documentación Jurídica: 1983.
18. De Castro F. Derecho Civil de España. T. II, Vol. 1, Madrid. 1952.
19. De la Vega FL. Responsabilidad civil derivada del producto defectuoso. Un estudio de la Ley 22/1994 en el sistema de responsabilidad civil. Madrid: Civitas; 1998.
20. Díez-Picazo L, Gullón A. Sistema de Derecho Civil. Vol. I. Introducción. Derecho de la persona. Autonomía privada. Persona jurídica. 5.ª ed. Madrid: Tecnos. 1986.
21. Díez JL. Análisis de los elementos de la causa de justificación del artículo 417 bis del Código Penal. En: Cobo M y Bajo M eds. Comentarios a la Legislación Penal, Tomo IX (La reforma del delito de aborto). Madrid: EDERSA; 1989.
22. DGEID. Documento del Grupo de Expertos en Información y Documentación Clínica. Madrid. 1997.
23. Dworkin R. Taking Rights Seriously. Cambridge: Harvard University Press; 1978.
24. Ferrajoli L. Derechos y garantías: la ley del más débil. Madrid: Trotta; 1999.
25. Gómez MC. La responsabilidad penal del médico. Valencia: Tirant lo Blanch; 2003.
26. González JJ. En: Cobo M ed. Compendio de Derecho Penal Español. Parte Especial. Madrid: Marcial Pons; 2000.
27. González L. La responsabilidad civil del médico. Barcelona: Bosch; 1990.
28. González L. De la Bioética al Bioderecho. Libertad, vida y muerte. Madrid: Dykinson; 2006.
29. Jonas H. El principio de responsabilidad. Ensayo de una ética para la civilización tecnológica. Barcelona: Herder; 1995.
30. Jonas H. Técnica, Medicina y Ética: sobre la práctica del principio de responsabilidad. Barcelona: Paidós; 1997.
31. Jorge A. La imprudencia punible en la actividad médico-quirúrgica. Madrid: Tecnos; 1990.
32. 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.
33. Landrove G. La tímida despenalización del aborto en España. En: Estudios penales y criminológicos. X. Universidad de Santiago de Compostela. 1987.
34. Massana J. Psicofármacos y embarazo. Revista de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona; 2000. p. 331-8.
35. Meisel A, Roth HL, Lidz CW. Toward a model of the legal doctrine of informed consent. American Journal Psychiatry 1977;134.
36. Molina C , Sieira S. El delito de aborto. Barcelona: Bosch; 2000.
37. Muñoz F. Derecho Penal. Parte Especial. 8.ª ed. Valencia: Tirant lo Blanch; 1990.
38. Muñoz F. Derecho penal. Parte Especial. 14.ª ed. Valencia: Tirant lo Blanch; 2002.



39. Palacios M. La libertad del médico. En: Libertad y Salud. Barcelona: Fundación Víctor Grífols i Lucas; 1999.
40. Perera S, Sánchez-Casas E. La indicación terapéutica. El grave peligro para la vida o la salud física. En: Cobo M y Bajo M eds. Comentarios a la Legislación Penal, Tomo IX (La reforma del delito de aborto). Madrid: EDERSA; 1989.
41. Ramón E. El delito de lesiones al feto. Granada: Comares; 2002.
42. Rodríguez MJ. Algunas consideraciones acerca del bien jurídico protegido en el delito de lesiones al feto. Revista de Derecho Penal y Criminología: 1996. p. 1069-81.
43. Schramm FR, Lang MK. Bioética y biotecnología: lo humano entre dos paradigmas. Acta Bioética 2001;7:259-67.
44. Silva JM. La responsabilidad penal del médico por omisión. En: Mir S ed. Avances de la Medicina y Derecho Penal. Barcelona: PPU; 1988.
45. Simón P. El consentimiento informado. Madrid: Triacastela; 2000.
46. Solé J. El concepto de defecto del producto en la responsabilidad civil del fabricante. Valencia: Tirant lo Blanch; 1997.
47. Suárez T, Rubí ML. La indicación terapéutica. El grave peligro para la salud psíquica de la embarazada. En: Cobo M y Bajo M eds. Comentarios a la Legislación Penal, Tomo IX (La reforma del delito de aborto). Madrid: EDERSA 1989. p. 319-94.
48. Vicente J. El grave peligro para la salud psíquica de la madre en la nueva Ley del aborto. La Ley; III: 1985. p. 1038-55.
49. Vidal MC. La evolución de la reglamentación de los medicamentos desde la promulgación de la Ley del Medicamento en 1990. Periodo 1990-2000. Su problemática. Derecho y Salud 2000; p. 19-33.



Parte V.

Aspectos prácticos del tratamiento

14. El tratamiento de los trastornos de ansiedad en el embarazo
15. El tratamiento de los trastornos del estado de ánimo en el embarazo
16. El tratamiento de las psicosis en el embarazo
17. El tratamiento de las drogodependencias en el embarazo
18. Otros trastornos psiquiátricos y su tratamiento en el embarazo
19. Psicofármacos en el embarazo: propuestas de actuación
20. Epílogo

14. El tratamiento de los trastornos de ansiedad en el embarazo

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se expondrá el tratamiento de los principales trastornos relacionados con la ansiedad en el embarazo. Para ello, seguiremos muy de cerca el esquema de la CIE-10^a-OMS (OMS, 1992), en sus categorías F40-F49 (trastornos neuróticos, secundarios a situaciones estresantes y somatomorfos). No obstante, no estamos muy de acuerdo en cómo clasifica la OMS ciertos trastornos en este grupo de categorías principales (por ejemplo, el trastorno obsesivo compulsivo, como entidad dependiente de este grupo), aunque no es este el lugar de discutir los aspectos nosológicos y nosotáxicos psiquiátricos. En todo caso, adoptamos esta clasificación porque nos parece más adecuada a nuestra práctica diaria que el DSM americano (APA, 2002).

No obstante, las clasificaciones sirven, entre otras cosas, para ordenar y orientar la actividad clínica, pero cada paciente es un caso particular y el médico que le trate será quién deba decidir, en un momento concreto y analizando numerosas variables, cuál es la postura terapéutica preferente a adoptar. No se pretende establecer una guía basada en las etiquetas diagnósticas, respecto a qué entidad debe tratarse, o no, por sistema, tomando sólo como referencia el sistema clasificatorio, sea el que sea. Es decir, es muy probable que, desde un modelo sólo teórico, los trastornos adaptativos en la embarazada sean susceptibles de tratamiento con psicoterapia antes que con psicofármacos pero, en ocasiones, quizá deban usarse psicofármacos. En otras palabras, una ruptura afectiva, etiquetada en principio como un «trastorno adaptativo», puede conllevar en ocasiones un alto riesgo autolítico y, por tanto, debería plantearse el tratamiento farmacológico, al margen de la psicoterapia.





TRASTORNO DE ANGUSTIA (CRISIS DE PÁNICO)

Aunque de cara a este trabajo no vamos a seguir las diferencias nosológicas que hace la OMS, respecto al trastorno de pánico (F41.0) y la agorafobia con trastorno de pánico (F40.01) y, a pesar de que algunos de los autores de este texto discrepamos sobre la existencia real, en la clínica, del trastorno de pánico y la agorafobia como entidades totalmente separadas, a efectos de las recomendaciones terapéuticas hemos decidido establecer las dos categorías, según predomine uno u otro síntoma (crisis de pánico o agorafobia).

Respecto al trastorno de pánico, la actitud terapéutica sería la misma que desarrollamos a lo largo de este capítulo. Es decir, si se puede ofertar y el paciente es candidato a la misma, lo ideal es empezar con psicoterapia, fundamentalmente de orientación cognitivo conductual (Hollander y Simeon, 2004) y evitar los psicofármacos. Pero, si no puede emplearse esta alternativa o, una vez empleada el cuadro no remite, el siguiente paso son los psicofármacos. Dentro de estos, y si se trata de una paciente con una recaída de cuadro crónico, o se prevé que el tratamiento va a ser durante largo tiempo (es decir, prácticamente todo el embarazo), debería plantearse el uso de ISRS (como primera elección quizá debería pensarse en la sertralina, a tenor de lo observado en pacientes depresivos). Junto a los ISRS y durante el menor tiempo posible, abogamos por el uso de BZD (lorazepam, preferentemente), ya que en nuestra experiencia, si las crisis son de tal intensidad que el paciente precisa medicarse, es muy difícil controlarlas hasta que hagan efecto los ISRS.

En la tabla 14.I modificamos las conclusiones de Lydiard (2004), sobre el uso de psicofármacos en el trastorno de angustia, para ampliarlas y adaptarlas al empleo de los mismos en el embarazo.

AGORAFOBIA SIN TRASTORNO DE PÁNICO

Salvo que la agorafobia resulte altamente invalidante para la paciente, entendemos que se trataría, en la mayoría de los casos, de una enfermedad de larga evolución previa. Por lo tanto, si no ha resultado necesario un tratamiento psicofarmacológico previo prolongado, se puede proponer hasta la conclusión del



embarazo. Por ello, se abogaría por intentar primero una psicoterapia. Dentro de éstas, parece que las técnicas cognitivo conductista, y específicamente la de «exposición a la situación», ha sido considerada más eficaz para el componente agorafóbico (Hollander y Simeon, 2004).

Tabla 14.I. Resumen de la terapia psicofarmacológica frente al trastorno de angustia (modificado de Lydiard, 2004)

GRUPO FARMACOLÓGICO	VENTAJAS GENERALES	INCONVENIENTES GENERALES	USO EN EMBARAZO
ISRS	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto antidepressivo - Efecto ansiolítico a medio plazo - Escasos efectos secundarios - Baja toxicidad - Posibilidad de monodosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Activación de la angustia - Pueden inducir manía - Efectos secundarios sexuales - Náuseas - Inicio lento - Riesgo de sd. de discontinuación con paroxetina 	<ul style="list-style-type: none"> - Evitar paroxetina si es posible - Suspender al menos un mes antes del parto
BZD	<ul style="list-style-type: none"> - Inicio rápido - Escasos secundarismos 	<ul style="list-style-type: none"> - Riesgo de abuso y de abstinencia - Aumentan el riesgo de depresión - Uso difícil en monodosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Mejor no usar en el primer trimestre - Considerar que el clonazepam no está autorizado en España para el tratamiento de la ansiedad - Evitar dos semanas antes del parto - Evitar siempre flurazepam, quazepam y triazolam (categoría «X» en la FDA)

continuación

Tabla 14.I. Resumen de la terapia psicofarmacológica frente al trastorno de angustia (modificado de Lydiard, 2004)

GRUPO FARMACOLÓGICO	VENTAJAS GENERALES	INCONVENIENTES GENERALES	USO EN EMBARAZO
ADH	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto antidepresivo - Eficacia conocida - Posibilidad de monodosis 	<ul style="list-style-type: none"> - Activación de la angustia - Pueden inducir manía - Efectos secundarios sexuales - Efectos anticolinérgicos - Aumento de peso - Inicio lento 	<ul style="list-style-type: none"> - Bastante información disponible - Considerarlos como segunda elección si fracasan los ISRS - La imipramina sería la primera elección
IMAO	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto antidepresivo - Eficacia conocida - ¿Mayor efecto antifóbico? 	<ul style="list-style-type: none"> - Restricciones dietéticas - Aumento de peso - Hipotensión - Pueden inducir manía - Efectos secundarios sexuales - Sólo existe un IMAO comercializado en España 	<ul style="list-style-type: none"> - Uso demasiado complejo para emplearlo en el embarazo
ISRSN	<ul style="list-style-type: none"> - Efecto antidepresivo - Menores efectos secundarios sexuales - Posibilidad de monodosis - Baja toxicidad 	<ul style="list-style-type: none"> - Activación de la angustia - Pueden inducir manía - Náuseas - Inicio lento - Riesgo de síndrome por discontinuación con venlafaxina - Información limitada 	<ul style="list-style-type: none"> - Escasa información disponible

Como siempre, si el trastorno es muy invalidante, o no es posible usar la psicoterapia, tendríamos que recurrir a los psicofármacos. Lo lógico sería intentar primero un tratamiento con ISRS (si puede ser, evitando el uso concomitante de BZD). Dentro de éstos, los autorizados en nuestro país para la agorafobia son: el citalopram, el escitalopram, la paroxetina y la sertralina. De lo analizado en el capítulo 4, sobre tratamientos antidepresivos en el embarazo, así como de la experiencia del tratamiento de la agorafobia con psicofármacos (Hollander y Simeon, 2004), parece desprenderse que la primera elección sería la sertralina, seguida de el citalopram y el escitalopram y, en último lugar, la paroxetina.

Si no hay respuesta, la alternativa serían los ADH. Por último, y al menos en pacientes no embarazadas, la bupiriona no parece haber resultado especialmente eficaz en estos trastornos (Hollander y Simeon, 2004).

FOBIA SOCIAL

Dado que, habitualmente, suele ser un trastorno crónico, lo lógico sería pensar en terapias de orientación cognitivo-conductual como primera línea de tratamiento. Evidentemente, y como se señala a lo largo de todo el estudio, esto sólo es posible si se puede ofertar y llevar a la práctica, tanto por el terapeuta, como por la paciente. En caso contrario, debería ofertarse la terapia psicofarmacológica. A este respecto, en primer lugar, abogaríamos, logicamente, por el uso de los antidepresivos autorizados en España para el tratamiento de la fobia social, que, salvo error por nuestra parte, son más bien escasos (el escitalopram, la paroxetina y la venlafaxina retard). También se debe valorar el uso puntual o no de BZD, de acuerdo a las recomendaciones realizadas en el capítulo correspondiente a las mismas. En todo caso, de los tres antidepresivos señalados, y aunque esté aprobada y muy estudiada para esta patología, sería preferible evitar el uso de la paroxetina, dadas las controversias actuales sobre este fármaco en el embarazo (ver capítulo 4). Aunque no se hayan realizado muchos trabajos sobre el tema con ninguno de los dos restantes, a priori parecería más razonable el uso del escitalopram que el de la venlafaxina (curiosamente, ni el citalopram ni la venlafaxina no retard están autorizadas en nuestro país para la fobia social), aunque sólo sea por la comodidad de manejo de un fármaco respecto a otro y el menor riesgo de síndrome de discontinuación con escitalopram (Pacheco, 2007). Por otro





lado, los estudios controlados de psicofármacos frente a placebo en el tratamiento de la fobia social han demostrado una mayor eficacia de la fenelzina (no comercializada ya en España), los ISRS y las BZD, mientras que, aunque eficaces, los RIMA lo son en menor medida, y el atenolol y la buspirona se han mostrado ineficaces (Blanco et al., 2004). Otros autores consideran que los ISRS y los ISRSN serían los fármacos de primera elección y el propranolol resultaría muy eficaz en la ansiedad de ejecución tomado a demanda una hora antes de la misma, pero no sería útil en fobia social generalizada (Hollander y Simeon, 2004). Parece, además, que la experiencia acumulada con el amplio uso del propranolol ha demostrado su carencia de efectos teratógenicos y la bajísima frecuencia de sus efectos secundarios sobre el feto, por lo que su uso, y más si es puntual, se considera razonablemente seguro en el embarazo (Busquets et al., 2003).

FOBIAS ESPECÍFICAS

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 la terapia de exposición, frente a la farmacoterapia (Harvey y Rapee, 2004), resultando esto más obvio en las pacientes embarazadas. Y, al menos, habría un tipo de fobia específica sobre las que debería actuarse especialmente en el embarazo, la fobia a la sangre/inyecciones, ya que puede tener una especial repercusión sobre la salud del feto y la madre (evitación de analíticas y otras pruebas, por ejemplo). 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).

Como siempre, si la psicoterapia no puede realizarse, por el motivo que sea, entendemos que habría que valorar la aplicación de psicofármacos. Dentro de éstos, y habida cuenta de que los mismos no han mostrado un resultado idóneo sobre esta patología (Hollander y Simeon, 2004; Harvey y Rapee, 2004), si el cuadro es grave y la conducta de evitación peligrosa para el feto o la madre, se plantearía el uso puntual de BZD (preferiblemente el lorazepam), unos 45 minutos antes de la exposición al estímulo fóbico. En su defecto, se recomienda el uso puntual de propranolol, antes de la ansiedad de ejecución, de manera similar a su empleo en la fobia social.



TRASTORNO DE ANSIEDAD GENERALIZADA (TAG)

Siempre es preferible, de entrada, evitar la medicación psicotrópica en la embarazada, por lo que, en el caso del TAG, las primeras opciones a probar son, lógicamente, las alternativas psicoterapéuticas. Dentro de éstas, 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 y relativamente rápida con estas técnicas, o bien por el motivo que sea, no es posible usar las mismas, estaría indicado el uso de psicofármacos, siempre que, evidentemente, el cuadro sea de tal gravedad clínica que lo aconseje.

Entre los psicofármacos, las BZD se mantienen la primera opción, al menos en el corto plazo, debiendo observarse las reglas generales de uso de las mismas en el embarazo que se vienen exponiendo en todo el estudio y resumidas en las tablas 14. I y II.

Dentro de los antidepresivos, 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 retardada (pero no la venlafaxina no retardada) y el escitalopram. Respecto a la paroxetina y, dado lo controvertido de su uso en el embarazo (véase capítulo 4), entendemos que sería la última opción a usar. Entre las dos 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 et al., 2005).

Otras alternativas, en caso de fallo o imposibilidad de aplicación de las anteriores, sería el uso de la buspirona. Sin embargo, su uso no ha resultado demasiado satisfactorio en la práctica y, de hecho, en algunos estudios se muestra claramente inferior a las BZD (Hoge et al., 2005). En última instancia, y si ninguna estrategia previa ha dado un resultado satisfactorio, debería recurrirse a los antidepresivos ADH (García et al., 2005), con las limitaciones de uso que implican (tabla 14.I).

Finalmente, cabe señalar que, aunque a priori parecería lo más aconsejable, no hay suficientes estudios que analicen la aplicación combinada de psicoterapia y psicofarmacoterapia en el TAG (Hollander y Simeon, 2004).



TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (TOC)

Al igual que cuando no existe embarazo y el cuadro sea leve, la terapia conductual debería ser, en principio, la primera línea de tratamiento (Blanes, 1995; Padín, 2002). No obstante, cuando esta alternativa no se pueda ofrecer desde los servicios públicos, el paciente no tenga recursos económicos para costeársela, no posea las condiciones psicológicas adecuadas para realizarla, coexista un trastorno depresivo importante o bien cuando el cuadro obsesivo sea de suficiente gravedad, habrá que plantear un tratamiento alternativo o complementario con psicofármacos.

Además, el embarazo y el puerperio son momentos vitales que favorecen la aparición o el agravamiento del TOC, siendo muy común que el contenido de los pensamientos obsesivos sea dañar al feto (Buttolph et al., 2001). Por este motivo, aunque en principio se haya optado por la psicoterapia conductual, 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.

Si se opta por el uso de éstos, los más estudiados en el TOC han sido la clomipramina, la fluoxetina y la fluvoxamina. Parece que los efectos de la clomipramina sobre el feto desaconsejarían su uso en la gestación; la fluvoxamina presentaría menos problemas que los ADH; y la fluoxetina sería el fármaco de primera elección, tanto por ser el ISRS más estudiado en la gestación, como por su eficacia en el TOC y perfil de efectos adversos más favorable (Buttolph et al., 2001). A su vez, es muy probable que haya que usar BZD de manera paralela, dada la latencia de los AD. Otros autores (García et al., 2005) añaden la paroxetina a los tres fármacos mencionados, pero los últimos trabajos sobre el uso de este fármaco en el embarazo desaconsejarían el uso del mismo en el TOC y, en general, en todos los trastornos de ansiedad ligados al embarazo (Raphael et al., 2008). No obstante, es muy probable que el tema se haya sobredimensionado, y recientemente se ha cuestionado la teratogenicidad de este producto (véase capítulo 4).

TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO

Al ser un cuadro de escasa presencia real en nuestra sociedad, no hemos tenido ocasión de atender pacientes embarazadas con este trastorno. Sin embargo, en previ-



sión de que pudieran presentarse este tipo de patologías (por ejemplo, ante una violación), lo hemos considerado aparte. También ha influido en esta decisión el conocimiento de que se han descrito patologías por Trastorno Por Estrés Postraumático (TPEP) tras la experiencia de un parto traumático (Newport et al., 2006). Algunos autores que se 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. No obstante, entienden que, más allá de la asistencia inmediata, debe realizarse la misma 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 et al., 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 éstas, parece que las de índole cognitivo-conductual (fundamentalmente las que empleen exposición prolongada o reestructuración cognitiva) son las más adecuadas (Davidson, 2005). Pero en caso de insuficiencia o imposibilidad de las mismas por el motivo que fuere, los psicofármacos estarían indicados. Dentro de éstos, los que parecen tener un mejor comportamiento serían la paroxetina, la fluoxetina y la sertralina (Davidson, 2001; Davidson, 2005; APA, 2006). Otros fármacos, aunque aparentemente más eficaces que placebo, estarían indicados sólo como de segunda elección. Sin embargo, de los tres antidepresivos, sólo la sertralina tiene autorización reconocida para el tratamiento del TPEP.

TRASTORNOS DE ADAPTACIÓN

Si la clínica es breve, y se espera que el trastorno sea transitorio, estarían indicadas, en primer lugar, las técnicas de psicoterapia. En caso contrario, o imposibilidad de uso de tratamientos no farmacológicos, se optaría por el uso de BDZ o ISRS, en función de la clínica predominante (ansiosa o depresiva), con las mismas recomendaciones que se vienen haciendo a lo largo de este y otros capítulos (véase capítulos 3 y 4).





TRASTORNOS DISOCIATIVOS

Dado que la mayor parte de los casos se resuelven de manera espontánea, el principal tratamiento sería aconsejar técnicas de relajación y descanso, con uso puntual, en casos extremos, de ansiolíticos. En casos muy crónicos, debe recomendarse el uso de psicoterapia psicodinámica o cognitivo conductual (García-Campayo, 2002).

TRASTORNOS SOMATOMORFOS

Dentro de este tipo de trastornos, y siguiendo el esquema general de los trastornos por ansiedad, parece que el único cuadro que merecería atención psicofarmacológica continuada, durante el embarazo, al margen de las recomendaciones que venimos haciendo sobre la psicoterapia, podría ser la denominada «dismorfofobia». Curiosamente, algunos autores (García-Campayo, 2002) llaman la atención sobre los escasísimos trabajos adecuados respecto al uso de psicofármacos en estos trastornos en población general (no en gestación), concluyendo que no existe la suficiente base científica para recomendaciones farmacológicas fiables en los trastornos somatomorfos. No obstante, y en el caso de una población de mujeres no embarazadas, el mismo autor aboga, desde el punto de vista farmacológico, por el uso de antidepresivos en la dismorfofobia y, en caso de existir una actividad delirante en el mismo, por el uso de neurolépticos (véase capítulo 5). A pesar de esto, señala que lo recomendable es combinar los psicofármacos con psicoterapia cognitivo conductual.

También, y de manera puntual, la hipocondría y los trastornos de somatización pueden requerir ayuda psicofarmacológica, siendo quizá las BZD y los ISRS los fármacos a ensayar.



RESUMEN

Como resumen de este capítulo, ampliamos, en la tabla 14.II y, a la luz de los trabajos revisados por nosotros, el reciente esquema aconsejado por Raphael et al. (2008) para el tratamiento de los trastornos de ansiedad, de manera global, durante el embarazo.

Tabla 14.II. Resumen de las recomendaciones principales para el tratamiento de los trastornos de ansiedad durante el embarazo (modificado de Raphael et al. 2008)

PRIMER TRIMESTRE	<ul style="list-style-type: none"> - Terapias no farmacológicas (*) - Evitar BZD. De usar alguna, el lorazepam o clonazepam (**) - Pueden usarse ISRS, siendo preferible evitar la paroxetina
SEGUNDO TRIMESTRE	<ul style="list-style-type: none"> - Terapias no farmacológicas (*) - Pueden usarse BZD, preferentemente el lorazepam y el clonazepam (**). Evitar siempre el flurazepam, el quazepam y el triazolam - Pueden usarse ISRS, siendo preferible evitar la paroxetina
TERCER TRIMESTRE	<ul style="list-style-type: none"> - Terapias no farmacológicas (*) - Suprimir, si se han usado los ISRS, uno o dos meses antes de la fecha prevista de parto - Pueden usarse BZD hasta dos semanas antes de la fecha prevista de parto. Evitar siempre el flurazepam, el quazepam y el triazolam

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).

** Considerar que el clonazepam no está autorizado en España para su uso en los trastornos de ansiedad.



BIBLIOGRAFÍA

1. A.P.A., Asociación Americana de Psiquiatría. DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Edición española. Barcelona: Masson; 2002.
2. A.P.A. 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.
3. 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. p. 375-91.
4. Blanes T. Tratamiento conductual del trastorno obsesivo-compulsivo. En: Vallejo J y Berrios G, eds. Estados obsesivos. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 1995. p. 349-72.
5. Busquets N, Martínez Burgui JA, Majó J, Simó M. Tratamiento farmacológico de la taquicardia supraventricular paroxística en una mujer embarazada. *Emergencias* 2003;15:302-4.
6. 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, eds. Madrid: Harcourt; 2001. p. 84-96.
7. Davidson JR, Rothbaum BO, van der Kolk BA, Sikes CR, Farfel GM. Multicenter, double-blind comparison of sertralina and placebo in the treatment of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:485-92.
8. 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. p. 9-13.
9. 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. p. 133-41.
10. García-Campayo J. Trastornos somatomorfos. Colección Nuevas Fronteras en Psiquiatría. Vol. 6. Barcelona: SCM; 2002.
11. García L, Cardona X, Cuesta L, Delgado L, Grau M, Lasheras MG, et al. Recomendaciones terapéuticas en 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. 3.ª Ed. Barcelona: Ars Médica; 2005. p. 447-96.
12. Harvey AG, Rapee RM. Fobia específica. En: Tratado de los trastornos de ansiedad. Barcelona: Ars Médica. Psiquiatría Editores; 2004. p. 415-29.



13. Hoge EA, Oppenheimer BA, Simon NN. Trastorno de ansiedad generalizada. En: Ros S ed. Trastornos de ansiedad. Focus. APA Lifelong Learning in Psychiatry. Barcelona: Medical Trends; 2005. p. 25-39.
14. Hollander E, Simeon D. Guía de Trastornos de ansiedad. Madrid: Elsevier España; 2004. p. 147-202.
15. Lydiard RB. Farmacoterapia del trastorno de angustia. En: Stein DJ y Hollander E eds. Tratado de los trastornos de ansiedad. Barcelona: Ars Médica. Psiquiatría Editores; 2004. p. 315-32.
16. Newport DJ, Fisher A, Graybeal S, Store Z. Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia. En: Tratado de psicofarmacología. Barcelona: Masson; 2006. p. 1237-77.
17. O.M.S: Organización Mundial de la Salud. CIE-10^a. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Edición española (JJ López-Ibor, Editor). Madrid: MEDITOR; 1992.
18. Pacheco L. Síndrome de discontinuación con antidepresivos. En: Psicofarmacología aplicada en Atención Primaria. Barcelona: Glosa; 2007. pp. 435-9.
19. Padín Calo JJ. Utilización de psicofármacos en la gestación. En: Utilización de psicofármacos en psiquiatría de enlace. Barcelona: Masson; 2002. p. 51-75.
20. Raphael DB, Ross J, Brizedine L. Treating anxiety during pregnancy: Just how safe are SSRIs ? Current Psychiatry 2008;7:39-52.

15. El tratamiento de los trastornos del estado de ánimo en el embarazo

DEPRESIÓN UNIPOLAR DURANTE EL EMBARAZO

El manejo de una paciente deprimida embarazada implica ofrecer una información extensa y permanente a la paciente y su pareja acerca de los efectos secundarios y los riesgos de tratar en contraposición a no tratar la enfermedad (ver capítulo 4). La paciente es la que va a decidir entre las alternativas que se le van a presentar, y el psiquiatra adaptará su actuación a los requerimientos y deseos de ésta, salvo en caso de incapacidad mental. Todo este proceso habrá que repetirlo en cada etapa y después de cada decisión adoptada, por si hubiera que realizar cambios a la vista de los resultados. Una actuación de este tipo puede, y debería, incluir el consentimiento informado, pero va más allá del mismo (ver capítulo 13). No sólo hay que informar a la gestante y a su pareja de los posibles riesgos de los fármacos sobre el feto, sino también de los riesgos de no tratar la enfermedad.

RIESGOS DE LA DEPRESIÓN NO TRATADA EN EL EMBARAZO

Por un lado, los riesgos de la depresión para la salud de la madre son evidentes: un 15% de mujeres afectas de depresión embarazadas llevan a cabo intentos de suicidio y el mejor predictor de una depresión posparto es la existencia de depresión durante el embarazo (Hasser et al., 2006). Por otro lado, el trabajo prospectivo de Cohen et al. (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 la mantuvieron.

También son 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 tras 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 a continuaci, diversos estudios (Bonari et al., 2004) muestran que la depresión no tratada durante el embarazo se relaciona con complicaciones obstétricas y anomalías conductuales de los niños (tabla 15.I). No obstante, prácticamente, no existen estudios que hayan comparado los desenlaces clínicos neonatales en las mujeres con depresión durante el embarazo, tratadas y no tratadas.

La ansiedad y el estrés durante el embarazo se han asociado con parto prematuro, bajas puntuaciones en el test de Apgar, bajo peso al nacer y con un riesgo dos o tres veces mayor de sufrir preeclampsia (Kore et al., 2005). Los mecanismos postulados implican la alteración del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal materno con elevaciones de ACTH y cortisol, que unidos a un incremento de la liberación de CRH placentaria pueden conducir a un parto prematuro. Las endorfinas también están afectadas y pueden influir en el desarrollo del sistema nervioso, el aprendizaje y en el parto. La ansiedad materna también se ha asociado con un aumento de la resistencia arterial uterina, lo que en estudios con animales se ha demostrado que disminuye el flujo sanguíneo placentario y se asocia a un pobre crecimiento y desarrollo fetal (Hasser et al., 2006).

En cuanto a los efectos a largo plazo para el niño, aunque los estudios publicados son aislados y con metodología discutible, se han descrito elevaciones de cortisol a los seis meses de edad en los hijos de madres deprimidas durante el embarazo. Asimismo, se ha comunicado retraso del crecimiento y del desarrollo psicomotor, problemas emocionales crónicos, trastornos de conducta antes de los tres años de edad y problemas de adaptación a situaciones estresantes en edades más avanzadas, con trastornos del comportamiento. Incluso se ha indicado que la ansiedad y el estrés de la madre durante el embarazo se correlaciona con una atípica dominancia manual mixta (Glover et al., 2004).

Las mujeres deprimidas durante el embarazo tienen mayor riesgo de presentar depresión posparto, que interfiere en la vinculación afectiva. Los hijos de madres con depresión posparto muestran peores resultados en una serie de medidas cognitivas y conductuales.

Los efectos negativos más comunes del estrés y de la depresión no tratada se resumen en la tabla 15.I.



Tabla 15.I. Riesgos más comunes de la depresión no tratada en el embarazo

RIESGOS	POSIBLES CONSECUENCIAS
Intensificación de la clínica depresiva	Autocuidado deficiente Cuidados prenatales inapropiados Abuso de sustancias Suicidio Depresión posparto
Problemas en el embarazo y durante el parto	Aborto Preeclampsia Parto prematuro Cesárea y parto instrumental Menor circunferencia craneal Recién nacido de bajo peso Complicaciones perinatales Cuidados intensivos neonatales Alteraciones del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal
Efectos a largo plazo para el niño	Cuidado posnatal deficiente Niveles elevados de cortisol Pobre adaptación al estrés Retraso del crecimiento Retraso del desarrollo psicomotor Problemas en el ámbito cognitivo y conductual
Sintetizado de: Hansen et al. (2000); Hoffman y Hatch (2000); Kurki et al. (2000); Chung et al. (2001); Dayan et al. (2002); O'Connor et al. (2002); Rondó et al. (2003); Glover et al. (2004); Bonari et al. (2004); Henry et al. (2004); Hasser et al. (2006) y Gold et al. (2007).	

TRATAMIENTO DE LA DEPRESIÓN UNIPOLAR

Una primera medida sería tratar a toda mujer en edad fértil como si estuviera embarazada, o lo fuera a estar. Esto quiere 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 habitual que las pacientes planteen en la consulta con anterioridad esta cuestión.

El plan de tratamiento debe tener en cuenta el historial depresivo de la paciente. Las pacientes que hayan estado asintomáticas durante un mínimo de un año, y su historial depresivo no sea grave, podrían reducir o abandonar la medicación (siempre gradualmente) unos meses antes de intentar el embarazo, siendo monitorizadas regularmente para detectar o prevenir una posible recaída. Las mujeres con antecedentes de ingresos, intentos de suicidios y recaídas previas graves no deberían abandonar la medicación.

Si la depresión aparece durante el embarazo, su intensidad o gravedad será el criterio que determinará si se emplea tratamiento farmacológico. Si se opta por el tratamiento, su inicio no debería demorarse, dado el periodo de latencia de los antidepresivos. Ante una depresión leve, podemos intentar tratamientos no farmacológicos como la psicoterapia. No obstante, si ésta no es posible, o bien se trata de una depresión aguda con síntomas como incapacidad para cuidar de sí misma, ideación suicida, insomnio o conductas de riesgo, entonces estaría indicado el tratamiento farmacológico.

Con respecto al fármaco a elegir, habrá que tener en cuenta el historial previo de respuesta de la paciente a los antidepresivos (utilizar preferentemente fármacos a los que ha mostrado buena respuesta), así como si se va a utilizar la lactancia materna o no posteriormente.

No obstante, y en el momento actual, se recomiendan, como primera elección, los ISRS, y dentro de ellos la fluoxetina, por ser la más utilizada, y por tanto la que más evidencia acumula. Sin embargo, no es la más indicada por su larga vida media si posteriormente se va a utilizar lactancia materna. La sertralina tiene un perfil favorable durante el embarazo y, con los datos disponibles, es segura durante la lactancia. El citalopram ha sido más estudiado en el embarazo que la sertralina, pero tiene una relación suero fetal/materno más alta, por lo que se considera habitualmente de segunda línea a la hora de empezar un tratamiento antidepresivo durante el embarazo. Sin embargo, podría ser de primera elección en una determinada paciente si ha funcionado previamente bien o si la paciente ha presentado efectos secundarios con fluoxetina o sertralina, que también pasan con facilidad a leche materna (Hasser et al., 2006).



Los tricíclicos también son una opción segura, aunque, debido a sus mayores efectos secundarios, se considerarían de segunda elección, para el caso de una falta de respuesta a los dos anteriores.

En depresiones graves, psicóticas o resistentes a los tratamientos más convencionales, deberían considerarse otras posibilidades, como el litio (ver apartado 15.2). El uso de hormona tiroidea podría generar complicaciones importantes. El metilfenidato es un fármaco clasificado como «C» por la FDA (no hay estudios controlados en mujeres, pero se han encontrado malformaciones en estudios animales en dosis mucho más altas que las empleadas habitualmente en humanos), y se ha informado de complicaciones fetales y posnatales después de abuso conjunto con otras sustancias en el embarazo (Debboy et al., 1993).


La TEC es una alternativa eficaz y segura (Vieta, 1999; Padín, 2002; Mc Elroy et al., 2008) que, según la APA (American Psychiatric Association, 2001), puede emplearse en el tratamiento primario de la depresión y la manía en los tres trimestres de la gestación. Esta valoración, evidentemente, se basa en la experiencia en casos clínicos o en revisiones de los mismos, ya que no se ha realizado ningún estudio controlado para evaluar la TEC en el embarazo. Miller (1994) revisó 300 casos publicados a lo largo de 50 años (1942-1991), y encontró un 9,3% de complicaciones, como arritmias cardíacas fetales, sangrado vaginal, contracciones uterinas, dolor abdominal, nacimiento pretérmino, abortos, mortinatos, muerte perinatal, distrés respiratorio del recién nacido y malformaciones. Sin embargo, no puede asegurarse que estos efectos guarden una relación directa con el tratamiento. Dado que la TEC puede favorecer las contracciones uterinas, es imprescindible una adecuada coordinación con un servicio de Obstetricia.

Para la madre, el riesgo más significativo es la aspiración, por lo que deben tomarse medidas que la prevengan. 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 plantea una especial monitorización y colocar a la madre lateralizada hacia la izquierda.

Los anestésicos, aunque 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 et al., 2006). La succinil colina apenas atraviesa la placenta y los riesgos para el feto son mínimos, mientras que con la atropina sucede exactamente lo contrario, por lo que se suele re-

comendar, donde esté disponible, el glicopirrolato. Deben limitarse al máximo los psicofármacos con efecto colateral anticolinérgico para reducir el riesgo de relajación del esfínter gastroesofágico, y con ello, de aspiración. Diversos autores (American Psychiatric Association, 2001; Bhatia et al., 2003; De Battista et al., 1999; Miller, 1994; Prieto Martín et al., 2006; Rabheru, 2001; Walker y Swartz, 1994) han formulado recomendaciones que se sintetizan en la tabla 15.II.

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, miorelajantes y anticolinérgicos sobre el lactante (Rabheru, 2001).

 **Tabla 15.II. 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 cardiaca 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
Relajantes musculares: succinil colina
Anticolinérgicos: retirar la medicación superflua. Mejor el glicopirrolato que la atropina
Evitar hiperventilación

Es posible que sea necesario incrementar las dosis de antidepresivos a medida que avanza el embarazo, porque el aumento del metabolismo y del peso puede disminuir los niveles sanguíneos de los fármacos. Aunque los ISRS se han asociado con complicaciones para el neonato, no se debería disminuir o retirar la medicación al final del embarazo, ya que el riesgo de recaída es especialmente alto en el puerperio. Por lo tanto, siempre que fuera posible, se debería mantener la medicación y monitorizar al niño durante las primeras 48 horas para detectar un posible síndrome neonatal o una hipertensión pulmonar persistente del recién nacido (ver capítulo 4).

Posteriormente, se aconseja mantener la medicación durante un mínimo de un año y reevaluar a continuación la necesidad de continuar el tratamiento.

En la tabla 15.III se exponen las recomendaciones básicas del tratamiento farmacológico de la depresión unipolar durante el embarazo.

TRASTORNO AFECTIVO BIPOLAR (TAB) EN EL EMBARAZO

El estudio prospectivo más extenso, hasta la fecha, sobre el índice de recaídas del TAB en el embarazo ha sido publicado recientemente por Viguera et al. (2007), quienes llevan muchos años estudiando el binomio embarazo-TAB. La conclusión quizá más demoledora es que el 70% de las mujeres con TAB van a experimentar una recaída psicopatológica durante el embarazo. Dentro de ellas, hay un riesgo de recurrencia 2,3 veces mayor en las que suspendieron el tratamiento respecto a las que no lo hicieron. En otras palabras, el 85,5% de las mujeres que suspendieron la medicación recayeron, frente al 37% de recaídas en las que mantuvieron los fármacos. Además, la latencia hasta la nueva fase de la enfermedad es más de cuatro veces más corta entre las mujeres que suspendieron el tratamiento cerca del embarazo, frente a las que continuaron el mismo. Y dicho riesgo de recurrencia fue incluso mayor y más precoz después de un abandono rápido de los fármacos.

Este trabajo viene a confirmar las altas tasas de recaída del TAB durante el embarazo, ya apreciadas por el propio grupo de Viguera et al. con anterioridad (2000) y también por otros autores como Cohen et al. (1995). Sin embargo, y a pesar de esto, la mayoría de los médicos tienden a aconsejar suspender el tratamiento de una paciente con



Tabla 15.III. Manejo psicofarmacológico de la depresión unipolar en el embarazo

Información completa y continua, así como respeto a las decisiones de la paciente y su pareja
Tratar a toda mujer fértil como si pudiera quedarse embarazada
Tener en cuenta el historial previo de la enfermedad
Se recomienda preferentemente la utilización de fluoxetina por la amplia casuística existente, o sertralina si se va a realizar la lactancia materna
Puede ser necesario incrementar la dosis a medida que avanza el embarazo
No se recomienda, en general, suspender la medicación en el tercer trimestre, sino mantenerla y vigilar al neonato por el riesgo de aparición de un cuadro de mala adaptación neonatal
Vigilar especialmente el periodo posparto, en cuanto al riesgo de agravamiento depresivo
Mantener posteriormente un mínimo de un año la medicación y evaluar posteriormente, considerando las variables habituales de tratamiento

TAB cuando ésta comunica su embarazo, por los riesgos de los tratamientos farmacológicos, especialmente los eutimizantes (véase capítulo 6). Pero, en muchas ocasiones, para cuando la mujer descubre que está embarazada, el periodo de mayor riesgo para el feto ya ha pasado. Por tanto, la decisión de interrumpir el tratamiento eutimizante, y más se si hace de manera rápida, va a acompañarse en un alto porcentaje de pacientes de una recaída durante el embarazo. Y, por el contrario, el posible daño fetal del fármaco al feto ya estaría hecho para cuando se suspende la medicación, y la medida tendría escasa repercusión fetal (Viguera et al., 2007; Freeman., 2007). Esto debería llevarnos a un replanteamiento del enfoque sobre el tratamiento del TAB en el embarazo. Si estudios posteriores confirman que el índice de recaídas es tan alto, deberíamos informar a la gestante y a su pareja de la casi segura descompensación del TAB durante el embarazo, sin poder garantizar si será en forma de fase maniforme o depresiva. Frente a esto, mantener el tratamiento eutimizante en el TAB va a suponer unos beneficios significativos en cuanto a la reducción general del riesgo de recurren-



cia y la morbilidad materna general. De acuerdo a sus resultados, Viguera et al. (2007), concluyen que en las mujeres con recurrencias graves y frecuentes, el tratamiento con un eutimizante durante el embarazo podría ser la estrategia más prudente, del mismo modo que para otras gestantes con enfermedades graves y tratadas con fármacos similares (por ejemplo, epilépticas en tratamiento con antiepilépticos) se aconseja habitualmente mantener la medicación. De hecho, en nuestro país, sólo se aconseja considerar retirar el tratamiento antiepiléptico (en pacientes epilépticas que desean quedarse embarazadas) si lleva por lo menos dos años libre de crisis (De la Peña, 2004). La comparación resulta interesante, porque creemos que retirar los antiepilépticos durante el embarazo a una mujer epiléptica parece tener unas pautas claras, pero en un TAB en tratamiento con dichos fármacos, el debate es mucho más arduo. De nuevo, lo «orgánico» frente a lo «psíquico», en una polémica aún no superada.

Hasta la fecha, el trabajo más completo, en lo que se refiere a pautas de tratamiento del TAB en el embarazo, quizá fuera el desarrollado por los ingleses en su guía NICE y su publicación más reciente es de tan sólo hace tres años (NICE, 2006). Sin embargo, los posteriores resultados de Viguera et al. (2007) obligan a modificar las recomendaciones de dicha guía o, al menos y en nuestra opinión, a introducir algunas alternativas. Esto es lo que vamos a procurar exponer a continuación, tomando siempre como eje principal la misma (NICE, 2006), e intentándola adaptar a nuestro medio de trabajo diario.

PRINCIPIOS GENERALES DEL TRATAMIENTO DEL TAB EN EL EMBARAZO

- Comentar los riesgos absolutos y relativos conocidos de tratar el TAB, frente a no tratarlo, incluyendo la repercusión que puede tener sobre el feto y la madre la presencia de un TAB no tratado.
- Comentar los riesgos (relativos y absolutos) de los fármacos que vayan a usarse y las alternativas preferentes a los mismos.
- En los dos casos anteriores, intentar facilitar información escrita sobre lo expuesto (más allá del consentimiento informado), en términos comprensibles para la paciente y su pareja, con objeto de que ambos puedan valorar de manera más adecuada y con más calma la situación.
- Facilitar la posibilidad de contactar con más frecuencia con los servicios de salud mental que atiendan a la gestante, así como la posibilidad de acudir a las urgencias hospitalarias cuando aquéllos no estén disponibles. En definitiva, considerar el tratamiento del TAB en el embarazo como un aspecto prioritario de la clínica cotidiana.





- Desarrollar con la paciente, y si es posible, también con su pareja, un plan escrito del tratamiento durante todas las fases (embarazo, parto y periodo posnatal), y compartir el mismo con su ginecólogo. Procurar que la comunicación interprofesional sea continua y especialmente en las fechas cercanas al parto.

MUJERES CON TAB QUE PUEDEN PREVER EL EMBARAZO

En ocasiones, las mujeres con TAB que planifican un embarazo, o sus parejas, desean conocer el riesgo de que su descendencia padezca la enfermedad; una preocupación en la que evidentemente influirá la experiencia personal e incluso familiar de la embarazada o de su pareja. El TAB es ciertamente una patología de presentación familiar, pero a día de hoy no se conoce el mecanismo de transmisión hereditaria ni el marcador o marcadores genéticos que lo determinen o favorezcan. Por este motivo, es imposible informar sobre el riesgo de aparición del TAB en los hijos. Al mismo tiempo, deberá aclararse que no existe ninguna manera de determinar por procedimientos técnicos (amniocentesis, por ejemplo), si el hijo se verá afectado por la enfermedad.

- Si hay otra alternativa razonable, procurar no prescribir a las mujeres en edad fértil valproato, litio o carbamazepina, y si se hace, advertirles de los riesgos y la inconveniencia de quedarse embarazada mientras están medicadas con dichos fármacos.
- Primero, habría que diferenciar a las mujeres eutímicas, asintomáticas desde mucho tiempo atrás y que se consideren con pocas probabilidades de recaída. Sólo en estos casos, y con matices, creemos que se podría optar, después de una adecuada información sobre riesgos y beneficios, por la supresión, siempre paulatina, de la medicación, incrementando las visitas de seguimiento y dejando abierta la posibilidad de reiniciar la medicación a partir del segundo trimestre. Pero en el resto de los casos, y a tenor de lo expuesto por Viguera et al. (2007), entendemos que los riesgos superan los beneficios, dada la alta probabilidad de recaída del TAB durante el embarazo. En todo caso, lo deseable sería mantener discusiones sobre la planificación del parto bastante antes de que la paciente quede embarazada, para valorar la supresión de medicación eutimizante de forma muy paulatina y actuar ante cualquier empeoramiento, incluso antes del embarazo.
- Si la paciente ya ha tenido embarazos previos, complicados con TAB, y más si los síntomas entonces respondieron bien al litio, aconsejarle no suspender la medicación con este fármaco.
- En el caso de que la mujer desee suspender la medicación eutimizante, exponerle la posibilidad de sustituirla progresivamente por un antipsicótico a dosis bajas antes de plantear totalmente la supresión farmacológica.



- Si a pesar de todo desea suspender el tratamiento eutimizante, hacerlo siempre de forma muy gradual y especialmente si está tomando litio.
- Si es posible, reintroducir el tratamiento eutimizante a partir del segundo trimestre.
- Si la mujer continúa tomando litio durante el embarazo, se aconseja monitorizar los niveles séricos cada 4 semanas, hasta la semana 36. Después, semanalmente, hasta el parto y menos de 24 tras el mismo. Hay que ajustar la dosis para mantener la litemia dentro del rango terapéutico y asegurarse que la paciente ingiera una cantidad adecuada de líquidos.
- Si se mantiene el litio, algunos autores recomiendan fraccionar las dosis en cuatro tomas (García et al., 2005), así como disminuir progresivamente la dosis del fármaco hasta un 50% la semana previa al parto, para evitar que la litemia sea elevada durante el mismo y la toxicidad secundaria a fenómenos de acumulación (Padín, 2002; García et al., 2005).
- Considerar que la polimedicación, especialmente la combinación de valproato y lamotrigina, aumenta el riesgo de malformaciones (Gutiérrez-Álvarez, 2003).

MUJERES CON TAB Y CON EMBARAZO IMPREVISTO

- Confirmar el embarazo tan pronto como sea posible.
- Si está tomando valproato o carbamazepina, intentar sustituirlo por un antipsicótico, como medicación profiláctica.
- Si está tomando litio, y se confirma el embarazo en el primer trimestre, sólo en los casos de encontrarse asintomática desde hace mucho tiempo, y con escaso riesgo de recaída, se podría optar, después de una adecuada información, sobre riesgos y beneficios, por la supresión, siempre paulatina, de la medicación, con aumento de las visitas de seguimiento y dejando abierta la posibilidad de reiniciar la medicación a partir del segundo trimestre.
- Si está tomando litio, pero tiene moderado o alto riesgo de recaída, parece más adecuado aconsejar mantener el tratamiento (Viguera et al., 2007).
- Si la mujer continúa tomando litio durante el embarazo, se aconseja monitorizar los niveles séricos cada 4 semanas, hasta la semana 36. Después, semanalmente, hasta el parto y menos de 24 tras el mismo. Hay que ajustar la dosis para mantener la litemia dentro del rango terapéutico y asegurarse de que la paciente ingiera una cantidad adecuada de líquidos.
- Si se mantiene el litio, algunos autores recomiendan fraccionar las dosis en cuatro tomas (García et al., 2005), así como disminuir progresivamente la dosis del fármaco hasta un 50% la semana previa al parto, para evitar el incremento de litemias





durante el mismo y la toxicidad secundaria a fenómenos de acumulación (Padín, 2002; García et al., 2005).

- Considerar que la polimedicación, especialmente la combinación de valproato y lamotrigina, aumenta el riesgo de malformaciones (Gutiérrez-Álvarez, 2003).
- Ofrecerle la posibilidad de consejo reproductivo, así como de no continuar el embarazo por los riesgos teratogénicos, en el caso de encontrarse medicada, especialmente con anticonvulsivantes.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO DE LOS SÍNTOMAS ÁGUDOS

Manía aguda en el embarazo

- Si la mujer no está medicada:
Considerar un antipsicótico atípico o típico; mantener la mínima dosis eficaz posible y monitorizar.
- Si la mujer está tomando tratamiento profiláctico:
Comprobar la dosis del tratamiento y su cumplimiento.
Aumentar la dosis si estuviera tomando un antipsicótico, o considerar el cambio a un antipsicótico, si no lo está tomando.
Si no responde y la manía es grave, considerar TEC, litio y, en ocasiones excepcionales, valproato.
- Si no hay alternativa razonable al uso de valproato:
Utilizar la dosis más baja posible y considerar la posibilidad de aumentarla con medicación maníaca adicional, evitando la carbamazepina. Asimismo, considerar que la polimedicación, especialmente de valproato y lamotrigina, aumenta el riesgo de malformaciones (Gutiérrez-Álvarez, 2003).
La dosis máxima aconsejable sería 1.000 g/día, en dosis divididas y en forma de liberación sostenida («crono»). Suplementar con 5 mg/día de ácido fólico (NICE, 2006).

Fase depresiva

- Si los síntomas son leves:
Ofrecer primero, si está disponible, autoayuda guiada, terapia cognitivo-conductual e intervenciones psicológicas breves.
Si no es posible y/o el paciente empeora, utilizar antidepresivos (ver primera parte de este capítulo).



- Si los síntomas son moderados o graves:
Considerar la terapia cognitivo conductual en los síntomas moderados.
Considerar medicación combinada con intervenciones psicológicas estructuradas.
Considerar quetiapina sola o antidepresivos ISRS como medicación profiláctica; monitorizar estrechamente la posible inversión de fase a manía y suspender el ISRS si comienzan síntomas maniformes.
Considerar TEC, especialmente en el primer trimestre, ya que parece ser una alternativa segura y eficaz a la farmacoterapia (Vieta, 1999; Padín, 2002; Mc Elroy et al., 2008).

ATENCIÓN ESPECÍFICA AL TAB EN EL PERIODO PERINATAL

- Las mujeres que tomen litio deben dar a luz en un hospital que cuente con un servicio de Psiquiatría y ser monitorizadas por el equipo obstétrico. Debe revisarse el equilibrio de líquidos, por el riesgo de deshidratación y la toxicidad del litio. En síntesis, debería considerarse un embarazo y parto de riesgo.
- Algunos autores recomiendan, si se mantiene el litio, fraccionar las dosis en cuatro tomas (García et al., 2005), así como disminuir progresivamente la dosis del fármaco hasta un 50% la semana previa al parto, para evitar que la litemia sea elevada durante el mismo y la toxicidad secundaria a fenómenos de acumulación (Padín, 2002; García et al., 2005).
- Después del parto, si la mujer no está tomando medicación y tiene un riesgo elevado de recaída, reiniciar el tratamiento eutimizante tan pronto como se restablezca el equilibrio hidroelectrolítico.
- Si la mujer está tomando litio y tiene un elevado riesgo de recidiva maníaca en el periodo posnatal, considerar añadir al tratamiento un antipsicótico.
- Si la mujer desarrolla síntomas psicóticos o maníacos graves en el periodo intraparto, pensar en sedación rápida con un antipsicótico, mejor que con una BZD (riesgo de síndrome hipotónico en el niño) lo deseable sería que estuviese presente un anestesista. Asimismo, debe considerarse el TEC como alternativa razonablemente segura (Padín, 2002; Mc Elroy et al., 2008).



BIBLIOGRAFÍA

1. Andersson L, Sundström-Poromaa I, Wulff M, Monica M, Bixo M. Neonatal outcome following maternal antenatal depression and anxiety: a population-based study. *Am J Epidemiol* 2004;159: 872-81.
2. 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. 2ª ed. Washington (DC): American Psychiatric Association; 2001.
3. Bhatia SC, Baldwin SA, Bhatia SK. Electroconvulsive therapy during the third trimester of pregnancy. *J ECT* 1999;15:270-4.
4. Bonari L, Pinto N, Ahn E, Einarson A, Steiner M, Koren G. Perinatal risks of untreated depression during pregnancy. *Can J Psychiatry* 2004;491:726-35.
5. Cohen L, Sichel DA, Robertson LM, Heckscher E, Rosenbaum JF. Postpartum prophylaxis for women with bipolar disorder. *Am J Psychiatry* 1995;152:1641-45.
6. Cohen L, Altshuler LL, Harlow BL, Nonacs R, Newport DJ, Viguera AC, et al. Relapse of major depression during pregnancy in women who maintain or discontinue antidepressant treatment. *JAMA* 2006;295:499-507.
7. Chung TKH, Lau TK, Yip AS, Chiu HF, Lee DT. Antepartum depressive symptomatology is associated with adverse obstetric and neonatal outcomes. *Psychosom Med* 2001;63:830-4.
8. Dayan J, Creveuil C, Herlicoviez M, Herbel C, Baranger E, Savoye C, et al. Role of anxiety and depression in the onset of spontaneous preterm labor. *Am J Epidemiol* 2002;155:293-301.
9. De la Peña, P. Teratogenicidad de los fármacos antiepilépticos. *Atención Primaria y Salud Mental* 2004;7:26-8.
10. DeBattista C, Cochran M, Barry JJ, Brock-Utne JG. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:101-3.
11. Debooy VD, Seshia MM, Tenenbein M, Casiro OG. Intravenous pentazocine and methylphenidate abuse during pregnancy. Maternal lifestyle and infant outcome. *Am J Dis Child* 1993;147:1062-5.
12. Freeman MP. Bipolar disorder and pregnancy: risks revealed. *Am J Psychiatry* 2007;164:1771-3.
13. García L, Cardona X, Cuesta L, Delgado L, Grau M, Lasheras MG, et al. Recomendaciones terapéuticas en el embarazo, el posparto y la lactancia. En: *Recomendaciones Terapéuticas en los Trastornos Mentales. Comité de Consenso de Catalunya en Terapéutica de los Trastornos Mentales*. Barcelona: Ars Médica 2005. p. 447-96.
14. Glover V, O'Connor TG, Heron J, Golding J. Antenatal maternal anxiety is linked with atypical handedness in the child. *Early Hum Dev* 2004;79:107-18.



15. Gold KJ, Dalton VK, Schwenk TL, Hayward R. What causes pregnancy loss? Preexisting mental illness as an independent risk factor. *Gen Hosp Psychiatry* 2007;29:207-13.
16. Gutiérrez-Álvarez AM. Uso de anticonvulsivantes durante el embarazo y riesgo de malformaciones en el recién nacido: metaanálisis. *Rev Neurol* 2003;37:1022-8.
17. Hansen D, Lou HC, Olsen J. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up. *Lancet* 2000;356:875-80.
18. Hasser C, Brizendine L, Spielvogel A. SSRI use during pregnancy. *Current Psychiatry* 2006;5:31-40.
19. Henry AL, Beach AJ, Stowe ZN, Newport DJ. The fetus and maternal depression: implications for antenatal treatment guidelines. *Clin Obstet Gynecol* 2004;47:535-46.
20. Hoffman S, Hatch MC. Depressive symptomatology during pregnancy: evidence for an association with decreased fetal growth in pregnancies of lower social class women. *Health Psychol* 2000;19:535-43.
21. Koren G, Matsui D, Einarson A, Knoppert D, Steiner M. Is maternal use of selective serotonin reuptake inhibitors in the third trimester of pregnancy harmful to neonates? *CMAJ* 2005;172:1457-9.
22. Kurki T, Hiilesmaa V, Raitasalo R, Mattila H, Ylikorkala O. Depression and anxiety in early pregnancy and risk for preeclampsia. *Obstet Gynecol* 2000;95:487-90.
23. Mc Elroy SL, Arnold LM, Altshuler L. La bipolaridad en la mujer: Aspectos terapéuticos. En: *Psicofarmacoterapia en el trastorno bipolar*. Madrid: Wiley; 2008. p. 257-302.
24. Miller LJ. Use of electroconvulsive therapy during pregnancy. *Hosp Community Psychiatry* 1994;45:444-50.
25. NICE: National Institute for Health and Clinical Excellence. Bipolar disorder. The management of bipolar disorder in adults, children and adolescents, in primary and secondary care. Quick reference guide clinical guideline N.º 38. Julio (versión española publicada en 2007). También disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG038quickrefguide.pdf> 2006.
26. O'Connor TG, Heron J, Glover V; Alspac Study Team. Antenatal anxiety predicts child behavioral/emotional problems independently of postnatal depression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2002;41:1470-7.
27. Padín Calo JJ. Utilización de psicofármacos en la gestación. En: *Utilización de psicofármacos en psiquiatría de enlace*. Barcelona: Masson; 2002. p. 51-75.
28. Prieto RM, Palomero MA, De Miguel P, Yusta G, Alonso H, Muriel C. Terapia electroconvulsiva en el tercer trimestre de la gestación. A propósito de un caso. *Rev Esp Anesthesiol Reanim* 2006;53:653-6.
29. Rabheru K. The use of electroconvulsive therapy in special patient populations. *Can J Psychiatry* 2001;46:710-9.



30. Rondó PH, Ferreira RF, Nogueira F, Ribeiro N, Lobert H, Artes R. Maternal psychological stress and distress as predictors of low birth weight, prematurity and intrauterine growth retardation. *Eur J Clin Nutr* 2003;57:266-72.
31. Vieta E. Tratamiento. En: *Abordaje actual de los trastornos bipolares*. Barcelona: Masson; 1999. p. 75-92.
32. Viguera AC, Nonacs R, Cohen LS, Tondo L, Murray A, Baldessarini RJ. Risk of recurrence of bipolar disorder in pregnant and nonpregnant women, after discontinuing lithium maintenance. *Am J Psychiatry* 2000;157:179-84.
33. Viguera AC, Whitfield TH, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: Prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007;164:1817-24.
34. Walker R, Swartz CM. Electroconvulsive therapy during high-risk pregnancy. *Gen Hosp Psychiatry* 1994;16:348-53.



16. El tratamiento de las psicosis en el embarazo

El manejo farmacológico de la psicosis durante el embarazo es complejo, lo que hace difícil formular recomendaciones generales. Sin embargo, pueden proponerse algunas pautas que ayuden a la toma de decisiones.

En primer lugar, será necesario informar detenidamente de los riesgos y posibles problemas, y establecer un cuidadoso seguimiento del embarazo, así como con planes de actuación en caso de que surjan complicaciones psiquiátricas u obstétricas. Debe compartirse la decisión de mantener o no la medicación con la paciente y su pareja, salvo en casos en que, por incapacidad para la toma de decisiones tenga que intervenir el tutor. En embarazos planificados, si la psicosis está estabilizada y sin recaídas frecuentes, puede plantearse una reducción lenta de la medicación, tratando de mantener a la gestante sin tratamiento farmacológico al menos durante el primer trimestre. Si la psicosis es inestable, con recaídas frecuentes y alteraciones importantes de conducta durante las mismas, lo más prudente parece ser aconsejar el mantenimiento de la medicación en la dosis más baja posible, considerando como objetivo fundamental la evitación de recaídas.

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 consiguiente riesgo de descompensación. Por tanto, en estas situaciones, la decisión podría decantarse hacia el mantenimiento del fármaco.



Existe un tercer caso posible, el del debut de la clínica psicótica en el curso del embarazo y del posparto inmediato. El momento de la aparición de los síntomas puede determinar cuál será la opción más prudente, pero en todo caso, el cuadro ha de considerarse tanto una emergencia psiquiátrica como obstétrica, y es necesario adoptar las medidas pertinentes para controlar la sintomatología, proteger de forma efectiva a la madre y al feto, y extremar el seguimiento.

Como norma general, es aconsejable mantener un tratamiento con un único antipsicótico y evitar asociaciones con otros psicofármacos. Con los datos disponibles, los antipsicóticos clásicos, y especialmente los de alta potencia, usados en dosis bajas parecerían la opción más segura (Trixler et al., 2005), pero en la práctica, y en mujeres ya en tratamiento, es posible que la alternativa más sensata sea mantener el fármaco que en condiciones normales haya mostrado el mejor perfil de eficacia y tolerancia en la paciente en particular, y utilizar la dosis más reducida posible evitando las asociaciones. Debe tenerse en cuenta que, a medida que avanza el embarazo, las modificaciones fisiológicas que conlleva el mismo pueden hacer necesaria un ajuste al alza de la dosis (Frederiksen, 2001). A partir de la información actualmente disponible podrían plantearse algunas sugerencias:

- Como norma general, y como debe suceder en toda relación clínica, aportar siempre a la paciente información continuada y comprensible acerca de las decisiones clínicas a tomar. Su pareja y su entorno deben participar activamente en la discusión.
- El tratamiento farmacológico sólo es una parte de las necesidades de cuidados de la paciente gestante. El plan de tratamiento debe incluir siempre el soporte psicosocial, el apoyo a la familia, el seguimiento cercano y la posibilidad de recurrir a la hospitalización si fuera necesario.
- Si se considera que la supresión del tratamiento antipsicótico es una opción válida, deberá realizarse de forma paulatina, a lo largo de 8-12 semanas con supervisión estrecha de los posibles signos de recaída.
- Si no se considera prudente la interrupción del tratamiento, debe intentarse reducir la dosis a la mínima eficaz, y utilizar, en la medida de lo posible, un solo fármaco.
- Si se opta por utilizar antipsicóticos típicos, para los que se dispone de mayor información sobre su seguridad durante el embarazo, parece preferible utilizar neurolepticos de alta potencia como el haloperidol, en dosis bajas. En todo caso, es



necesario monitorizar de forma cautelosa la presencia de sintomatología neurológica neonatal.

- Las recomendaciones más conservadoras y prudentes sugieren que en caso de embarazo se sustituya el tratamiento antipsicótico atípico por neurolépticos clásicos, dada la disponibilidad de mayor información acerca de su seguridad (Trixler et al., 2005). Sin embargo, desde el punto de vista clínico, los antipsicóticos atípicos pueden ser adecuados, especialmente en mujeres con buena respuesta previa a alguno de ellos. La risperidona, la olanzapina y la clozapina son los fármacos de los que se dispone de mayor experiencia clínica (Yaeger et al., 2006) y por ello pueden ser preferibles. Si se opta por la olanzapina y la clozapina, debe extremarse el control del peso y supervisar el riesgo de diabetes gestacional (Elias y Hofflich, 2008).
- La clozapina nunca es una primera opción en situaciones clínicas estándar, por lo que es de esperar que las pacientes que la tomen tengan antecedentes de resistencia y/o mala tolerancia a otros antipsicóticos. Por lo tanto, parece prudente mantenerla durante el embarazo para reducir los riesgos de recaída, especialmente teniendo en cuenta que al ser el único antipsicótico clasificado como clase «B» por la FDA sería el más seguro de todo el grupo.
- Las mujeres gestantes que padecen esquizofrenia, especialmente en caso de sobrepeso, deberían recibir suplementos de ácido fólico, con el fin de prevenir malformaciones del tubo neural (Koren et al., 2002).
- Deben evitarse los fármacos de acción prolongada y preparaciones depot, ya que conllevan una mayor exposición fetal, un menor control de la dosis y un menor margen de maniobra para controlar posibles efectos secundarios.
- En el tercer trimestre, las modificaciones fisiológicas del embarazo pueden determinar una reducción de las concentraciones plasmáticas de los fármacos (Frederiksen, 2001), por lo que es importante mantener un estrecho seguimiento clínico. Es oportuno valorar un ajuste al alza de la dosis o monitorizar los niveles plasmáticos si es viable.
- Las mujeres que desean realizar lactancia natural pueden hacerlo con algunas precauciones. Es conveniente utilizar un solo fármaco, evitar la asociación con fármacos sedantes, y usar siempre la menor dosis eficaz. No existe una clara directriz acerca de los fármacos antipsicóticos más seguros en situaciones de lactancia materna (ver capítulo 9); la concentración del fármaco típico o atípico en la leche materna es muy baja, lo que protege al bebé de efectos tóxicos. En todo caso, la lactancia materna sólo debe considerarse como opción en recién nacidos sanos, a término, y sin signo alguno de alteración (Usher et al., 2005).



En líneas generales, los fármacos antipsicóticos pueden considerarse razonablemente seguros, tanto para la madre como para el feto. Aunque los datos existentes son escasos, y a veces contradictorios, no cabe temer un efecto teratogénico específico, una toxicidad neonatal relevante, o secuelas a largo plazo sobre el comportamiento o el desarrollo psicomotor. En cambio, la tendencia a la recaída tras la interrupción del tratamiento es mucho más conocida. Por lo tanto, si se sopesan la relativa seguridad de los antipsicóticos (Kennedy, 2007) y los riesgos para la salud materna, fetal y neonatal que conlleva la recaída, parece prudente mantener el tratamiento durante el embarazo en las pacientes en que pueda temerse una reactivación sintomática. También es prudente emplear la dosis eficaz más baja posible y evitar los fármacos depot de liberación sostenida, para minimizar la exposición fetal. Con los datos disponibles, parecería adecuado utilizar el mismo fármaco que haya demostrado previamente un buen perfil de eficacia y tolerancia en cada paciente.

En las pacientes embarazadas y con esquizofrenia es especialmente importante la recomendación aplicable a toda situación de tratamiento de la enfermedad de integrar la administración de la medicación en un sistema general de cuidados que garantice un apropiado seguimiento, la detección precoz de efectos secundarios y recaídas y un adecuado soporte social. Además, deberá planificarse la atención física a la madre durante el embarazo y el apoyo necesario para el cuidado del bebé tras el parto, ya que la ausencia de estas medidas, tan básicas como obvias, constituye objetivamente un riesgo superior al de la mera exposición a los fármacos.

En la tabla 16.I se resumen las recomendaciones generales del uso de antipsicóticos en el embarazo.



Tabla 16.I. Recomendaciones generales para el uso de antipsicóticos durante el embarazo

- Información a la paciente y a su entorno de manera continuada y comprensible. Considerar el caso con el tutor, en pacientes incapaces. Decisiones de sustitución
- Cobertura adecuada 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
- Si utilizan antipsicóticos típicos, es preferible utilizar los de alta potencia como el haloperidol a dosis bajas
- Si se opta por antipsicóticos atípicos, la risperidona, la olanzapina y la clozapina son los fármacos de los que se dispone de mayor experiencia clínica, y parecen razonablemente seguros. La buena respuesta y tolerancia previa a un fármaco concreto es un indicador clínico relevante para la elección
- Los suplementos de ácido fólico pueden prevenir el riesgo de defectos del tubo neural, especialmente en gestantes con elevado sobrepeso
- En el tercer trimestre, mantener un estrecho seguimiento y valorar un ajuste al alza de la dosis o monitorizar los niveles plasmáticos si es viable, por la posibilidad de una reducción clínicamente significativa de los mismos
- Evitar los fármacos de acción prolongada y preparaciones depot



BIBLIOGRAFÍA

1. Elías A, Hofflich H. Abnormalities in glucose metabolism in patients with schizophrenia treated with atypical antipsychotic medications. *Am J Med* 2008;121:98-104.
2. Frederiksen MC. Physiologic changes in pregnancy and their effect on drug disposition. *Semin Perinatol* 2001;25:120-3.
3. Kennedy D. Antipsychotic drugs in pregnancy and breastfeeding. *Aust Prescr* 2007;30:162-3.
4. Koren G, Cohn T, Chitayat D, Kapur B, Remington G, Reid DM, et al. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. *Am J Psychiatry* 2002;159:136-7.
5. Trixler M, Gati A, Fekete S, Tényi T. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005;65:1193-206.
6. Usher K, Foster K, McNamara P. Antipsychotic drugs and pregnant or breastfeeding women: the issues for mental health nurses. *J Psychiatr Ment Health Nurs* 2005;12:713-8.
7. Yaeger D, Smith H, Altshuler L. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum. *Am J Psychiatry* 2006;163:2064-70.



17. El tratamiento de las drogodependencias en el embarazo

INTRODUCCIÓN

Las complicaciones obstétricas y para el recién nacido del consumo de drogas durante el embarazo son conocidas desde hace muchos años (Blinick et al., 1976). Los hijos de consumidoras de drogas están expuestos a riesgos por partida doble. En el útero su SNC sufre los efectos del abuso de drogas, y tras el nacimiento, el niño se ve expuesto a un entorno caracterizado por pautas de crianza deficitarias, típicas del estilo de vida de los consumidores de drogas (Pinkert, 1979).

Se han descrito las consecuencias específicas del consumo de diversos tóxicos, como el alcohol (síndrome alcohólico Fetal: SAF), el tabaco, los derivados del cannabis, los opiáceos y los estimulantes como la cocaína y las anfetaminas (Finnegan, 1979).

En nuestro país, se estima que el 52% de las madres fumadoras continúan haciéndolo durante el embarazo, y un 24% de las que consumen bebidas alcohólicas lo siguen haciendo durante su gestación. Es más complejo establecer cuántas mujeres consumen drogas ilegales durante su embarazo por su marginalidad. En EE. UU., según la encuesta nacional sobre uso de drogas de 2006, el 4% de las mujeres embarazadas entre 15 y 44 años consumían estas sustancias (Substance Abuse and Mental Health Services Administration Office of Applied Studies, 2007), lo que aún siendo una cifra significativamente más baja que la registrada entre mujeres no embarazadas (10%) suponía un incremento frente al 2,8% de 1998 (Ebrahim y Gfroerer, 2003). La encuesta previa, de 2005, establecía que el 75% fumaba marihuana, un 10% tomaba cocaína y el resto opiáceos (Substance Abuse and Mental Health Services Administration Office of Applied Studies, 2006).



El Observatorio Europeo de Drogas y Toxicomanía (OEDT) define «Consumo Problemático de Drogas» (CPD) como el consumo parenteral o habitual o de larga duración de opiáceos, cocaína y/o anfetaminas. A efectos prácticos también se considera CPD al consumo de más de 100 veces en la vida y más de un día a la semana, de las drogas mencionadas. La encuesta Euskadi y Drogas 2006 (Informe CDE, 2006) estima que en la Comunidad Autónoma Vasca unas 4.000 personas (0,3% de la población) realiza un CPD, con una proporción de una mujer por cada cuatro hombres, lo que nos lleva a inferir que en la citada comunidad hay menos de 1.000 mujeres con CPD. Estimando en algo más de un 20% las que se encuentren en edad no fértil, serían menos de 800 las mujeres drogodependientes con posibilidad de embarazo, una cifra afortunadamente reducida que explica la baja incidencia de gestaciones en adictas en nuestro entorno social.

Sin embargo, la realidad puede ser más problemática. Un reciente estudio realizado en Barcelona encontró metabolitos de alcohol en meconio en concentraciones sugestivas de consumo continuado durante el embarazo en el 45% de una muestra de 353 recién nacidos. Durante la gestación, de la población a estudio, un 8,7% había consumido opiáceos, un 4,4% cocaína y un 5,3% cannabis (García Algar et al., 2008).

VISIÓN GENERAL DE LOS TÓXICOS Y EL EMBARAZO

ALCOHOL Y EMBARAZO

El alcohol etílico atraviesa la placenta y la barrera hematoencefálica fetal. Cualquier cantidad de alcohol bebida durante la gestación representa, por lo tanto, un riesgo para el feto. Es evidente que los posibles daños o efectos perjudiciales serán proporcionales a la cantidad y graduación alcohólica de las bebidas, así como a la frecuencia de su ingesta.

No se ha definido una cantidad segura de consumo de alcohol durante el embarazo, ni existe ningún momento de bajo riesgo a lo largo del mismo.

Las consecuencias y efectos sobre la salud del feto se conocen como SAF, que se manifiesta por: retraso pondo-estatural pre y posnatal, trastornos funcionales del SNC, con retraso psicomotor y mental, dismorfias craneofaciales, microcefalia y otras complicaciones y malformaciones cardíacas, oculares, palatinas, mandibulares, palmares, hipotonía muscular, etc. En ocasiones, el SAF no se manifiesta en toda su representa-



ción sintomática, sino que lo hace parcialmente, es lo que se conoce como «Espectro Alcohólico Fetal» (EAF).

El momento de la gestación en que se produzca la exposición determina la naturaleza del daño. Así, en el estadio embrionario se producen las malformaciones, mientras que el bajo peso y los trastornos neurológicos se deben a la exposición al tóxico durante el segundo y tercer trimestre de embarazo (Moya, 2007).

No existe tratamiento específico para el SAF/EAF, por lo que el único abordaje es el preventivo, que consiste, obviamente, en no consumir bebidas alcohólicas durante el embarazo. El tratamiento será sintomático y paliativo, con cirugía correctora de las malformaciones que puedan beneficiarse de ella y apoyo psicopedagógico para el niño.

TABACO Y EMBARAZO

Hasta la fecha, no se conoce una teratogenia ligada específicamente al consumo de tabaco por la embarazada. Algunos estudios sugieren una asociación con malformaciones digestivas y urogenitales, así como del paladar y labios, que podrían estar en relación con la incapacidad del feto para metabolizar algunos tóxicos que se incorporan al organismo al fumar (Lammer et al., 2005). Sí se ha podido relacionar el tabaquismo materno activo o pasivo con complicaciones obstétricas y gestacionales, como el embarazo extrauterino o la enfermedad inflamatoria pélvica, que en los tres primeros meses pueden llegar a ser causa de aborto o de muerte materna. El riesgo de embarazo ectópico se triplica en mujeres que fuman más de 20 cigarrillos/día (Handler, 1989). El desprendimiento prematuro de placenta, así como la ruptura precoz de membranas y pérdida de líquido amniótico son de dos a cinco veces más frecuentes en fumadoras (Zdravkovic et al., 2005).

Asimismo, el tabaquismo durante el embarazo se asocia a aborto espontáneo, de modo que se ha calculado que en mujeres que consumen más de 10 cigarrillos diarios el tabaquismo sería responsable de casi el 10% de las pérdidas en el primer trimestre (Chatenoud et al., 1998). También existe una correlación con el parto prematuro, con un riesgo entre 1,1 y 2,5 mayor que en no fumadoras y un 10-20% de partos prematuros atribuibles al tabaco. El mecanismo es la vasoconstricción placentaria y la liberación de catecolaminas, que ponen en marcha el inicio del parto (Sánchez-Agudo, 2004). Por último, el 30% de los casos de bajo peso en los recién nacidos, unos 250 g menos de media de peso, se debe al consumo de tabaco durante el embarazo (Butler y Goldstein, 1973; Kramer, 1987).



EL NIÑO COMO FUMADOR PASIVO

El lactante sufre directamente las consecuencias del tabaquismo materno. El consumo de tabaco reduce la producción de leche (unos 250 ml/día de media por debajo de las no fumadoras), así como su contenido en yodo, lo que puede favorecer la deficiencia de este oligoelemento en el bebé. Además, las mujeres que dejaron de fumar durante el embarazo tienden a un destete más rápido por su ansia de retomar el consumo (Horta et al., 1997).

El riesgo de muerte súbita del lactante es dos veces superior en hijos de madres fumadoras (Laurberg et al., 2004). Asimismo, se ha vinculado al tabaquismo ambiental con hasta el 8,4% de los casos de muerte súbita del lactante (Blair et al., 1996). También se dan con mayor frecuencia problemas respiratorios como tos, infecciones, bronquiolitis y asma (un 13-30% más que en niños de mujeres no fumadoras), en proporción con el número de cigarrillos fumados (Zmirou et al., 1990). Igualmente, se ha observado una mayor presencia de otitis y otros problemas otorrinolaringológicos en niños de madres fumadoras (DiFranza y Lew, 1996).

OPIÁCEOS Y EMBARAZO

La heroína y la metadona son las dos drogas derivadas del opio con mayor consumo entre las mujeres embarazadas. La sobredosis por estos productos se manifiesta en las embarazadas con los síntomas y signos clásicos: miosis, estupor o coma, hipotermia, depresión cardiorrespiratoria, bradicardia, hipotensión (LoVecchio et al., 2007). El síndrome de abstinencia aparece, según sea el opiáceo que se ha dejado de consumir, entre las 6 y 48 horas después de la última dosis. Remeda una gripe: mialgias, rinorrea, lagrimeo, sudoración, piloerección, midriasis, sensación de frío-calor, contracturas musculares, insomnio, ansia por consumir, irritabilidad, náuseas y vómitos, diarrea que puede llevar a una deshidratación (Farrell, 1994).

En el recién nacido también puede producirse el síndrome de abstinencia, que se caracteriza por su larga duración, hasta de 10 semanas, por lo que debe ser atendido en una unidad de neonatología (Zurpan et al., 1975). Los síntomas son: bostezos, trastornos del sueño, irritabilidad, crisis de llanto, hiperactividad en reflejo de Moro, congestión nasal, aumento de succión, mala toma de leche, regurgitación, temblores, aumento de tono muscular, desregulación de temperatura corporal, convulsiones y depresión respiratoria.



El síndrome de abstinencia se ha asociado con muerte fetal y neonatal, posiblemente por hiperactividad, incremento de las contracciones uterinas con hipoxia secundaria y, muy probablemente, absorción de meconio (Bhuvaneshwar et al., 2008).

ESTIMULANTES Y EMBARAZO

El consumo de estimulantes durante el embarazo, sobre todo de cocaína, provoca graves complicaciones. Se han descrito *abruptio placentae*, con vasoconstricción e hipoxia en el lecho vascular placentario (más frecuente en «atracones» de cocaína que en consumos «recreativos»), ruptura precoz de membranas, con adelanto del parto, aumento de contracciones uterinas y mayor sufrimiento fetal. Asimismo, son más frecuentes las migrañas, por elevación de niveles de estrógenos, y existe un mayor riesgo de crisis convulsivas en la madre e incluso de accidentes vasculares cerebrales, tanto hemorrágicos como isquémicos (Little et al., 2001).

Los trastornos conductuales derivados del consumo pueden provocar una desregulación de la temperatura en forma de hipertermia, lo que puede remedar una infección. El intenso *craving*, la necesidad de la búsqueda de la siguiente dosis, hace que la madre anteponga su dependencia a los cuidados maternos, para evitar el *crash* o «bajonazo», con su estado depresivo, disfórico, irritabilidad, ansiedad, agitación, insomnio o hipersomnias, etc. (Little et al., 1991).

El abuso y la dependencia de anfetaminas producen insomnio, terrores nocturnos, desinhibición y euforia, junto a inquietud, ansiedad e irritabilidad, seguidos de fatiga y depresión, como sucede con la cocaína. Su toxicidad orgánica se manifiesta, entre otras complicaciones, en forma de arritmias, hipertensión, accidentes cerebrovasculares, infarto de miocardio, hipertermia, rabdomiolisis. En la esfera psicológica y psiquiátrica puede producirse una psicosis tóxica que remeda una esquizofrenia.

El abuso de anfetaminas en el embarazo se ha asociado a labio leporino (Milkovich y Vanden Berg, 1977). Existe cierta controversia con la posible aparición de cardiopatía congénita en niños de madres consumidoras de dextroanfetamina (Nora et al., 1970).

Las embarazadas que toman cocaína o anfetaminas tienden a intentar controlar sus alteraciones conductuales con autotratamientos paliativos, como el consumo de alcohol (con riesgo de SAF) o de BZD. El consumo conjunto de cocaína con estas últimas, en modelos animales, aumenta el riesgo de malformaciones, con hidronefrosis, criptorquidia y trastornos en la osificación (Mehanny et al., 1991).



DERIVADOS CANNÁBICOS Y EMBARAZO

El delta 9-tetrahidrocannabinol es muy liposoluble y atraviesa la barrera placentaria y también se vehiculiza por la leche materna, por lo que su consumo durante el embarazo o la lactancia puede afectar al niño. Se ha descrito parto pretérmino y prematuridad, con retraso pondoestatural en el recién nacido y, posteriormente, irritabilidad y excitación durante el puerperio (Fried, 2002). Existe cierta controversia acerca de los efectos sobre el desarrollo neuropsicológico del niño (Berghuis et al., 2007), con estudios de seguimiento que afirman aparición de trastornos cognitivos leves, impulsividad e hiperactividad mayor en hijos de madres fumadoras de cannabis (Fried et al., 2003). También se ha asociado la exposición intrauterina a cannabinoides con un mayor riesgo de consumo de drogas y con un estatus socioeconómico más bajo en la vida adulta (Morgan y Zimmer, 1997).

TRATAMIENTO DE LAS DROGODEPENDENCIAS EN EL EMBARAZO

Aunque sea un evento relativamente infrecuente, nunca debe descartarse la posibilidad de embarazo en una mujer con drogodependencia conocida. La amenorrea asociada al consumo frecuentemente da lugar a un relajamiento de las precauciones contraceptivas y, a veces, a un olvido o diagnóstico erróneo por parte del terapeuta. Hay que tener presente que cuando se trata de consumo de drogas ilegales y en condiciones de marginalidad, el embarazo es casi siempre una circunstancia no planificada.

Por otra parte, aunque el perfil de la embarazada no corresponda al de la drogodependiente más habitual, también se debe tener presente la posibilidad de que exista un consumo problemático, algo que no es raro que se pase por alto (Kelly et al., 2001), y que muchas veces no es comunicado por la interesada. En un estudio sobre un número amplio de embarazadas, el meconio dio resultados positivos para opioides, cocaína o ambos en el 10,5% de los casos, aunque el 38% de las madres había negado previamente todo consumo de drogas (Lester et al., 2001).

Aunque en nuestro medio una amplia proporción de las drogodependientes gestantes optan por la interrupción voluntaria (Arostegi y Urbano, 2004), no debe perderse de vista que el embarazo representa una oportunidad de cambio para las mujeres con toxicomanía, que durante el mismo tienden al abandono del hábito, salvo en el caso del



tabaco (Bell y Harvey-Dodds., 2008). La actuación sanitaria en ese momento, y con esa disposición, puede conseguir resultados muy positivos (Day et al., 2003).

Las drogodependientes embarazadas son un grupo poblacional considerado de alto riesgo sociosanitario por sus complicaciones médicas, obstétricas, psiquiátricas, derivadas de sus condiciones de vida a causa de su drogodependencia. Además, el consumo de drogas ilegales se asocia a la prostitución, con el consiguiente peligro de infecciones de ETS, hepatitis, VIH, circunstancia que debe tenerse presente para un adecuado abordaje global del problema.

La atención a la embarazada obliga a extremar la cautela en la prescripción de psicofármacos, con la finalidad de mejorar la salud de madre y feto y evitar complicaciones de la dependencia, tales como una sobredosis o un síndrome de abstinencia. Igualmente, es necesario diagnosticar y tratar la comorbilidad psiquiátrica, incluido el abuso o la dependencia de otras sustancias, si la hubiere, así como las complicaciones psicosociales.

No existe el fármaco totalmente inocuo y menos en el embarazo, pero tampoco existe el totalmente contraindicado, lo que permite un margen de maniobra.

DROGODEPENDIENTE A OPIÁCEOS EMBARAZADA

El primer paso es confirmar tanto la dependencia como el embarazo con los medios adecuados. Como en cualquier embarazo se debe hacer una analítica completa, que en este caso deberá incluir pruebas infecciosas (serología VIH, ETS, hepatitis). Si es posible, se debe implicar a la familia en los cuidados y la toma a cargo junto con el equipo multidisciplinar asistencial, sobre todo para el posterior cuidado y corresponsabilización de la atención del recién nacido (Rabaud et al., 2003).

El plan terapéutico ha de establecerse tras un adecuado estudio de las peculiaridades de cada caso (intensidad de la dependencia, presencia de síntomas de abstinencia, circunstancias de la aparición de los mismos, problemas de salud, apoyo familiar y psicosocial, evolución del embarazo, etc.). En algunas embarazadas dependientes de opiáceos puede ser aconsejable una pauta de mantenimiento con metadona o buprenorfina hasta finalizar la gestación. En tal caso, es muy probable que sea necesario continuar con el mismo, al menos durante la lactancia y el primer año de vida del niño (Burns et al., 2007).

Si se opta por la desintoxicación, no debería realizarse durante el primer trimestre de gestación ni a partir del octavo mes de embarazo, por el riesgo de aborto o un ade-



lanto del parto (Rodríguez et al., 2001). La dosis de comienzo con metadona no debería ser superior a 20-40 mg/día, con una estabilización durante un máximo de dos semanas, tras la cual se aconseja ir disminuyendo 2 mg por semana, hasta llegar a 10 mg/día. Posteriormente, se descenderá 1 mg/semana hasta la supresión del producto. Otras pautas propugnan una retirada de 5 mg cada dos semanas, con posterior descenso semanal de 2 mg, una vez se alcancen los 20 mg/día de metadona.

Aunque lo habitual en la fase de mantenimiento y estabilización es la metadona en solución oral, también existe la posibilidad de utilizar comprimidos, en una pauta inicial media entre 10-40 mg/día, que habrá de ajustarse a la intensidad de la dependencia. Partiendo de una dosis orientativa de 20 mg/día, se ha de comprobar que no haya Síndrome de Abstinencia a Opiáceos (SAO). Si apareciera, se subirá la dosis de metadona de 5 en 5 mg, con una variación diaria o cada tres días, según lo marque la evolución sintomática del SAO.

Si se opta por el mantenimiento, la dosis total diaria no debería ser superior a los 40-50 mg de metadona, con especial cuidado en el posparto. El empleo de metadona disminuye las complicaciones de la droga por vía parenteral, así como las condiciones de marginalidad y vida de exclusión social. A nivel obstétrico, reduce el riesgo de aborto, mejora el peso del recién nacido, evita el sufrimiento fetal y la prematuridad (Burns et al., 2007). El riesgo de aborto espontáneo en un programa de mantenimiento con metadona o buprenorfina es de un 3-4%, comparado con el 10-20% que se produce en las embarazadas que siguen consumiendo heroína. Al mismo tiempo, estos programas minimizan el SAO en el neonato, ya que regulan y mantienen estable y conocida la cantidad de opiáceos que consume la madre (Ebners et al., 2007).

La lactancia materna es aconsejable en las mujeres en un programa de mantenimiento con metadona. Las concentraciones en leche materna son bajas, no se relacionan con la dosis que recibe la madre, y no dan lugar a niveles plasmáticos altos en el lactante. Por otra parte, con la lactancia se puede reducir el SAO neonatal y la necesidad de medidas de tratamiento específico del mismo (Jansson et al., 2008).

Existe desde 1996 en Francia una amplia experiencia con buprenorfina en más de 70.000 dependientes a opiáceos, entre los que se cuentan adictas embarazadas. Aunque no se le considera todavía una alternativa clara a la metadona (Jones et al., 2005), se ha verificado su efectividad y seguridad durante el embarazo en relación con esta última (Fischer et al., 2006; Kakko et al., 2008). No se ha observado asociación con teratogénia, y la intensidad del SAO neonatal es aparentemente menor que con agonistas



opioides (Lejeune et al., 2001), aunque un reciente estudio finlandés (Kahila et al., 2007) describe que el SAO es más intenso y duradero que lo hasta ahora señalado, y correlaciona la utilización de la buprenorfina en el embarazo con muerte súbita del niño.

La buprenorfina es un fármaco agonista parcial de los receptores opioides mu, que se presenta en comprimidos sublinguales. Se utiliza en dosis inicial de 2-4 mg el primer día, debiendo haber transcurrido al menos seis horas desde la última dosis de heroína. Se emplea la misma dosis en las personas que vienen tomando 20-40 mg/día de metadona. La dosis de buprenorfina se debe estabilizar progresivamente hasta alcanzar los 6-8 mg. Como sucede con la metadona, no se puede hablar de dosis «altas o bajas», sino adecuadas en función de las características de la paciente, sin superar los 12-24 mg/día (Jones et al., 2005). La buprenorfina también se puede utilizar hasta el final de la gestación y la lactancia, con valoración y apoyo psicosocial permanente. La retirada debe hacerse de forma progresiva con una reducción inicial semanal de 2-4 mg, que se ralentiza posteriormente.

Existe una nueva presentación comercial de buprenorfina-naloxona, cuya ficha técnica desaconseja su uso en el embarazo y lactancia, por riesgo de depresión respiratoria y síndrome de abstinencia intenso en el recién nacido.

Además de los fármacos opiáceos descritos, en ocasiones puede ser preciso emplear otros psicotropos, sobre todo BZD. Entre éstas, las más utilizadas son el clonazepam y el lorazepam. Se usan en dosis bajas y con una continua evaluación de sus efectos beneficiosos, para acortar el tiempo de exposición. El alprazolam y el flunitrazepam, tan solicitados y buscados en otro tiempo por los dependientes a opiáceos, deben evitarse, especialmente por su potencial de abuso.

TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA ALCOHÓLICA EN EL EMBARAZO

El tratamiento de la dependencia alcohólica o el abuso del consumo de alcohol durante el embarazo (Chang, 2004), busca los mismos objetivos comunes que en otras situaciones de dependencia o abuso:

1. Suprimir la ingesta.
2. Evitar o superar la aparición de un síndrome de abstinencia.
3. Tratar la patología médica y psiquiátrica asociada.
4. Detener o paliar el deterioro psicosocial.
5. Enseñar hábitos saludables en un contexto de cambio de conducta.



Se realizará una desintoxicación que a ser posible siempre debería ser intrahospitalaria, y cuya finalidad es evitar la aparición de un síndrome de privación alcohólica, que tiene su máximo correlato clínico con la posible aparición de un *delirium tremens*; hecho muy improbable en una mujer alcohólica embarazada, debido al gran deterioro psicoorgánico previo.

El riesgo de crisis convulsiva por privación alcohólica puede aconsejar un tratamiento breve, casi de índole preventivo, no superior a una semana de duración, con BZD como lorazepam o clonazepam. La dosis, en función de las características de cada paciente, no deberían ser superiores a 6 mg/día y 10 mg/día, respectivamente. Deben tenerse presentes las limitaciones y los riesgos del empleo de BZD en el embarazo, sobre todo en el primer y último trimestre, así como la tendencia de las personas dependientes del alcohol a usar estos productos como automedicación, siendo muchos de ellos codependientes (Dunbar et al., 1988; García, 2000).

No se aconsejan los antiepilépticos en la desintoxicación-deshabitación alcohólica durante el embarazo, ya que, además de sus riesgos teratogénicos, no aportan ventajas respecto a las BZD. El clometiazol o hemineurina se ha utilizado en preeclampsia y en eclampsia para evitar las convulsiones (Gülmezoglu y Duley, 1998), pero está contraindicado en la desintoxicación alcohólica de la mujer embarazada.

El tratamiento de la malnutrición y el déficit vitamínico es especialmente importante en el embarazo. El aporte calórico de 7,1 kcal/g que realiza el alcohol representa calorías vacías, energía sin elementos plásticos como las proteínas, ni ácidos grasos, o sin oligoelementos, ni vitaminas, todas ellas obviamente imprescindibles en la gestación. Se conocen muy bien los efectos de las carencias o déficit durante el embarazo de tiamina, piridoxina, ácido fólico, vitaminas liposolubles (A, D y K), que dan lugar a anemia megaloblástica y sideroblástica, polineuritis, anomalías del tubo neural, espina bífida, ambliopía y nictalopia, desmineralización ósea, riesgos de hemorragias, etc. Por ello, es fundamental el aporte de vitaminas del grupo B, vitaminas liposolubles y ácido fólico (Malka et al., 1988).

En el tratamiento de deshabitación están contraindicados el disulfiram y la cianamida cálcica, como «interdictores». El primero por su riesgo teratogénico y ambos por sus riesgos hemodinámicos y ventilatorios, en caso de reacción alcohol –Antabus®– si se ingiere, con posibilidad de aborto (American Psychiatric Association, 2008).



En la fase de deshabitación alcohólica también se indican el acamprosato y la naltrexona, como fármacos que disminuyen el refuerzo positivo del alcohol, a través de su acción sobre el llamado «circuito cerebral de recompensa» (núcleo accumbens-área ventromedial del tálamo-córtex prefrontal). En el embarazo no aportan ventajas que superen sus posibles riesgos, por lo que no se recomienda su prescripción.

En todo momento ha de mantenerse un tratamiento psicológico, como la psicoterapia cognitivo-conductual, el entrenamiento en habilidades psicosociales y las técnicas asertivas y de refuerzo de autoestima que, junto a programas de prevención de recaídas, se orienten a mantener la abstinencia en actuación conjunta con psicoterapia de apoyo y acompañamiento (Rubio et al., 2002). De esta manera se podrá mantener la abstinencia y estabilizar el nuevo estilo de vida recién adquirido.

TRATAMIENTO DEL TABAQUISMO EN LA MUJER EMBARAZADA

El tratamiento de la dependencia del tabaco requiere un programa multicomponental o multimodal, basado en psicoterapia cognitivo conductual y medidas higiénico-dietéticas, junto con psicofármacos tanto específicos como sintomáticos no nicotínicos: Terapia Sustitutiva de Nicotina (TSN), vareniclina, bupropión y otros como BZD, topiramato, etc. (Vázquez et al., 2002).

Los riesgos que entraña el tabaquismo hacen fundamental conseguir la abstinencia durante el embarazo y la lactancia, siendo todo un éxito terapéutico dejar el hábito tabáquico definitivamente. Como mal menor y contraindicación relativa, por ser escasos los estudios en el embarazo, se pueden utilizar las diferentes presentaciones de la TSN: parches, chicles y comprimidos. De esta manera, la nicotina se administra en menor dosis que la contenida en los cigarrillos, por vía diferente, y con menos toxicidad para el feto, al no introducirse el monóxido de carbono, ni los compuestos irritantes y cancerígenos presentes en el humo del tabaco (Jiménez et al., 2006).

Se aconseja la TSN oral, en chicles de 2-4 mg o comprimidos, que se tomarán a lo largo del día, en función del autorregistro de consumo de cigarrillos previos. No deberían rebasarse más de 12 piezas al día. Si se utilizan parches de nicotina, se elegirán los de implantación dérmica de 16 horas, para reducir la exposición del feto a la droga.



Se considera que lo más adecuado es empezar el tratamiento antes de las 16-18 semanas, porque después de este momento aparecen los receptores nicotínicos en el cerebro del niño, y la TSN podría interferir en su desarrollo (Nerín y Córdoba, 2004).

La vareniclina, agonista parcial de receptores nicotínicos de la acetilcolina, es de utilidad en el tratamiento del tabaquismo, pero actualmente no se dispone de datos suficientes sobre su posible utilización durante el embarazo. Se mantiene en la categoría «C» de la FDA. El bupropión es otro medicamento eficaz en el tratamiento del tabaquismo. Aunque no está absolutamente contraindicado durante el embarazo (grupo «C»), su utilización tampoco se aconseja sin una valoración ponderada de los riesgos-beneficios (Roddy, 2004).

TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE COCAÍNA EN EMBARAZO

El tratamiento farmacológico de la dependencia de cocaína es actualmente inespecífico, básicamente sintomático y complementario de la psicoterapia y del abordaje psicosocial. En la mujer embarazada es especialmente difícil y limitado. Se propone utilizar BZD en la intoxicación aguda, en especial las ya propuestas para el embarazo (lorazepam, clonazepam), que se emplearán puntualmente y en la menor dosis posible.

El tratamiento de la abstinencia en fase aguda no requiere medicamentos y suele ser suficiente un apoyo psicológico. En algunas ocasiones pueden administrarse BZD, antidepresivos o neurolépticos si aparecieran complicaciones como crisis de angustia, cuadros depresivos con ideación autolítica, o sintomatología psicótica (Elk et al., 1998).

El tratamiento farmacológico de la dependencia cocaínica se orienta hacia la reducción del *craving* o «querencia», indicación en la que se emplean antiepilépticos (oxcarbamazepina y topiramato), con resultados dudosos. Estos fármacos antiepilépticos, que no están oficialmente aprobados para el tratamiento de la dependencia a cocaína, no deben emplearse en el embarazo.

La realidad señala que los consumidores de cocaína abusan también de otras drogas, preferentemente alcohol, tabaco, anfetaminas y automedicación con psicofármacos, como BZD, para rebajar la ansiedad y buscar el sueño. Todo ello complica el cuadro sintomático a tratar y obliga a extremar la elección de los medicamentos, sopesando el riesgo-beneficio, e intentando evitar la polifarmacia (Haskett et al., 1992).



BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Guía Clínica. Tratamiento de los Trastornos Psiquiátricos 2008. Barcelona: Ars Médica; 2008.
2. Arostegi E, Urbano A. La mujer drogodependiente. Especificidad de género y factores asociados. Vitoria: Observatorio vasco de drogodependencias; 2004.
3. Bell J, Harvey-Dodds L. Pregnancy and injecting drug use. *BMJ* 2008;336:1303-5.
4. Berghuis P, Rajniecek AM, Morozov YM, Ross RA, Mulder J, Urbán GM, et al. Hardwiring the brain: endocannabinoids shape neuronal connectivity. *Science* 2007;316:1212-6.
5. Bhuvaneswar CG, Chang G, Epstein LA, Stern TA. Cocaine and Opioid use during pregnancy: prevalence and management. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2008;10:59-64.
6. Blair PS, Fleming PJ, Bensley D, Smith I, Bacon C, Taylor E, et al. Smoking and the sudden infant death syndrome: results from confidential inquiry into stillbirths and deaths in infancy. *BMJ* 1996;313:195-8.
7. Blinick G, Wallach RC, Jerez E, Ackerman BD. Drug addiction in pregnancy and the neonate. *Am J Obstet Gynecol* 1976;125:135-42.
8. Burns L, Mattick RP, Lim K, Wallace C. Methadone in pregnancy: Treatment retention and neonatal outcomes. *Addiction* 2007;102:264-70.
9. Butler NR, Goldstein H. Smoking in pregnancy and subsequent child development. *BMJ* 1973;4:573-5.
10. Comfort M, Kaltenbach KA. Biopsychosocial characteristics and treatment outcomes of pregnant cocaine-dependent women in residential and outpatient substance abuse treatment. *Journal of Psychoactive Drugs* 1999;31:279-89.
11. Chang G. Screening and brief intervention in prenatal care settings. *Alcohol Research and Health* 2004;28:80-4.
12. Chatenoud L, Parazzini F, di Cintio E, Zanconato G, Benzi G, Bortolus R, et al. Paternal and maternal smoking habits before conception and during the first trimester: relation to spontaneous abortion. *Ann Epidemiol* 1998;8:520-6.
13. Day E, Porter L, Clarke A, Allen D, Moselhy H, Copello A. Drug misuse in pregnancy: the impact of a specialist treatment service. *Psychiatr Bull* 2003;27:99-101.
14. DiFranza JR, Lew RA. Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics* 1996;97:560-8.
15. Dunbar GC, Morgan DD, Perera KM. The concurrent use of alcohol, cigarettes and caffeine in British benzodiazepine users as measured by general population survey. *Br J Addict* 1988;83:689-94.



16. Ebner N, Rohrmeister K, Winklbaur B, Baewert A, Jagsch R, Peterzell A, et al. Management of neonatal abstinence syndrome in neonates born to opioid maintained women. *Drug Alcohol Depend* 2007;87:131-8.
17. Ebrahim SH, Gfroerer J. Pregnancy-related substance use in the United States during 1996-1998. *Obstet Gynecol* 2003;101:374-9.
18. Elk R, Mangus L, Rhoades H, Andres R, Grabowski J. Cessation of cocaine use during pregnancy: effects of contingency management interventions on maintaining abstinence and complying with prenatal care. *Addict Behav* 1998;23:57-64.
19. Farrell M. Opiate withdrawal. *Addiction* 1994;89:1971-5.
20. Finnegan L. Drug dependence in pregnancy: Clinical management of mother and child. NIDA. S. Research monograph. U.S. Department of health. 1994.
21. Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. *Addiction* 2006;101:275-81.
22. Fried P. The consequences of marijuana use during pregnancy: a review of human literature. *J Cannabis Ther* 2002;2:83-102.
23. Fried PA, Watkinson B, Gray R. Differential effects on cognitive functioning in 13- to 16-year-olds prenatally exposed to cigarettes and marijuana. *Neurotoxicol Teratol* 2003;25:427-36.
24. García JM. Dependencia de las benzodiazepinas y atención primaria de salud. En: *Drogas y Atención Primaria*. Madrid: Fundación ciencias de la salud; 2000.
25. García-Algar O, Kulaga V, Gareri J, Gareri J, Koren G, Vall O, et al. Alarming prevalence of fetal alcohol exposure in a Mediterranean city. *Ther Drug Monit* 2008;30:249-54.
26. Gülmezoglu AM, Duley L. Use of anticonvulsants in eclampsia and preeclampsia: survey of obstetricians in the United Kingdom and Republic of Ireland. *BMJ* 1998;316:975-6.
27. Handler A. The relationship of smoking and ectopic pregnancy. *Am J Public Health* 1989;79:1239-42.
28. Haskett ME, Millar JW, Whitworth JM, Huffman JM. Intervention with cocaine-abusing mothers. *Families in Society* 1992;73:451-62.
29. Horta BL, Victora CG, Menezes AM, Barros FC. Environmental tobacco smoking and breastfeeding duration. *Am J Epidemiol* 1997;146:128-33.
30. Jansson LM, Choo R, Velez ML, Lowe R, Huestis MA. Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period. *Pediatrics* 2008;121:106-14.
31. Jiménez CA, Fagerström KO, Ruiz JJ, Cicero A. Terapia Sustitutiva de Nicotina. En: *Manual de Prevención y Tratamiento del Tabaquismo*. Madrid: RGON; 2006. p. 177-205.
32. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend* 2005;79:1-10.



33. Kahila H, Saisto T, Kivitie-Kallio S, Haukkamaa M, Halmesmäki E. A prospective study on buprenorphine use during pregnancy: effects on maternal and neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86:185-90.
34. Kakko J, Heilig M, Sarman I. Buprenorphine and methadone treatment of opiate dependence during pregnancy: comparison of fetal growth and neonatal outcomes in two consecutive case series. *Drug Alcohol Depend* 2008;96:69-78.
35. Kelly R, Zatzick D, Anders T. The detection and treatment of psychiatric disorders and substance use among pregnant women cared for in obstetrics. *Am J Psychiatry* 2001;158:213-9.
36. Kramer MS. Determinants of Low birth weight: methodological assessment and meta-analysis. *Bull WHO* 1987;65:663-737.
37. Lammer EJ, Shaw GM, Iovannisci DM, Finnell RH. Maternal smoking, genetic variation of glutathione s-transferases, and risk for orofacial clefts. *Epidemiology* 2005;16:698-701.
38. Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Fulgsang E. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:181-7.
39. Lejeune C, Aubisson S, Simmat-Durand L, Cneude F, Piquet M, Gourarier L; Groupe d'Etudes Grossesse et addictions. Syndromes de sevrage des nouveau-nés de mères toxicomanes substituées par la méthadone ou la buprénorphine haut dosage: Etude multicentrique prospective de 246 cas. *Ann Med Interne* 2001;152:21-7.
40. Lester BM, ElSohly M, Wright LL, Smeriglio VL, Verter J, Bauer CR, et al. The maternal lifestyle study: drug use by meconium toxicology and maternal self-report. *Pediatrics* 2001;107:309-17.
41. Little BB, Gilstrap LC, Cunningham FG. Teratology, drugs and medications. En: *Williams Obstetrics*. New York: McGrawHill; 2001. p. 1005-31.
42. Little BB, Snell LM. Brain growth among fetus exposed to cocaine in utero asymmetric growth retardation. *Obstet Gynecol* 1991;77:361-4.
43. Lour MR, Hackshaw AK. Environmental Tobacco smoke. *Br Med Bull* 1996;52:22-34.
44. LoVecchio F, Pizon A, Rileg B, Sami A, D'Incognito C. Onset of symptoms after methadone overdose. *Am J Emerg Med* 2007;25:57-9.
45. Malka R, Fouquet P, Vachonfrance G. Alcohol y embarazo. En *Manual de Alcoholología*. Barcelona: Masson; 2007. p. 109-14.
46. Mehanny SZ, Abdel-Rahman MS, Ahmed YY. Teratogenic effect of cocaine and diazepam in CF1 mice. *Teratology* 1991;43:11-7.
47. Milkovich L, Vanden Berg BS. Effects of antenatal exposure to anorectic drugs. *Am J Obstet Gynecol* 1977;129:637-42.
48. Morgan J, Zimmer L. *Marijuana Myths, Marijuana Facts: a review of the scientific evidence*. New York: The Lidernsmith Center; 1977.



49. Moya C. Alcohol. Informes de la comisión clínica 2007; Delegación del Gobierno para el Plan Nacional de Drogas. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo España. 2007.
50. Nerín I, Córdoba R. Tratamiento farmacológico. En: Terapia Sustitutiva con Nicotina. Monografía Tabaco. Adicciones, 2004. p. 265-75.
51. Nora JJ, Vargo TA, Nora AH, Love KE, McNamara DG. Dexamphetamine: a possible environmental trigger in cardiovascular malformations. *Lancet* 1970;1:1290-1.
52. Pinkert TM. Current Research on the consequences of maternal Drug Abuse. NIDA Research monograph 59. Rockville, Maryland: Department of Health and Human Services; 1979.
53. Rabaud M, Facy F, Andry M. Embarazo y tratamiento con metadona. Adicciones, 2003.
54. Roddy E. Bupropion and other non-nicotine pharmacotherapies. *BMJ* 2004;328:509-11.
55. Rodríguez IM, Buló MP, de Tapia JM, Meléndez E, Casanova M. Tratamiento con metadona durante el embarazo: repercusión en el recién nacido. *Rev Esp Pediatría* 2001;57:299-304.
56. Rubio G, Freixa N, González A, et al. Alcohol. En: Actuaciones clínicas en Trastornos Adictivos. Barcelona: Ed. Aula Médica; 2002. pp. 171-4.
57. Sánchez L. El fumador pasivo. Monografía Tabaco. Adicciones, 2004.
58. SIS. Centro de Documentación y Estudios. Informe Euskadi y Drogas 2006. Vitoria: Dirección de Drogodependencias. Dpto. Vivienda y Asuntos Sociales. Gobierno Vasco. 2007.
59. Tuthill DP, Stewart SH, Coles EC, Andrews J, Cartlidge PH. Maternal cigarette smoking and pregnancy outcome. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999;13:245-53.
60. US Dep. Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies. Results from the 2006 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. Rockville, MD: US Dep. Human Services. También disponible en: <http://www.oas.samhsa.gov/nsduh/2k6nsduh/2k6results.pdf>.
61. US Dep. Human Services, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies. Results from the 2005 National Survey on Drug Use and Health: National Findings. Rockville, MD: US Dep. Human Services. También disponible en: <http://oas.samhsa.gov/nsduh/2k5nsduh/2k5Results.pdf>.
62. Vázquez FL, Antuña MJ, García JM. Tabaco. En: Actuaciones Clínicas en Trastornos Adictivos. Barcelona: Aula Médica; 2002. p. 177-238.
63. Zdravkovictz TZ, Genbacev O, McMaster MT, Fisher SJ. The adverse effects of maternal smoking on the human. *Placenta* 2002;26:S81-6.
64. Zmirou D, Blatier JF, André E, Ferlay JP, Balducci F, Rossum F, et al. Tabaquisme passif et risque respiratoire. Une synthèse quantitative de la littérature. *Rev Mal Respir* 1990;7:361-71.
65. Zuspan FP, Gumpel JA, Mejia-Zelaya A, Madden J, Davis R. Fetal stress from methadone withdrawal. *Am J Obstet Gynecol* 1975;122:43-6.



18. Otros trastornos psiquiátricos y su tratamiento en el embarazo

TRASTORNOS DE PERSONALIDAD

Los trastornos de personalidad son patologías caracterizadas por una rica comorbilidad (American Psychiatric Association, 1995; 2003) (tabla 18.I). En caso de que se presenten trastornos asociados con un claro abordaje farmacológico, el tratamiento debería seguir las pautas farmacológicas indicadas en los correspondientes capítulos.

Es mucho más incierta la terapia medicamentosa de los trastornos de personalidad propiamente dichos, ya que no existe un tratamiento farmacológico definido o expresamente autorizado. Así sucede con el trastorno límite de personalidad, la forma probablemente más abigarrada y sintomáticamente aparatosa del grupo, que no cuenta con ningún tratamiento medicamentoso expresamente autorizado, a pesar de que algunas guías de práctica clínica, como la de la American Psychiatric Association, 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 (American Psychiatric Association, 2001).

Por regla general, el tratamiento sintomático o compasivo no parece muy prudente durante el embarazo, no sólo por los posibles riesgos teratogénicos u obstétricos, sino por la falta de información adecuada sobre la efectividad y seguridad de los fármacos utilizados que evidencia el hecho de que no haya indicaciones autorizadas.

Tabla 18.I. Comorbilidad más habitual de los trastornos de personalidad (DSM-IV)

TRASTORNO DE PERSONALIDAD	COMORBILIDAD MÁS HABITUAL
PARANOIDE	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
ESQUIZOIDE	Episodios psicóticos breves Trastorno delirante Esquizofrenia Depresión mayor Trastorno de la personalidad esquizotípico, paranoide y por evitación
ESQUIZOTÍPICO	Trastorno psicótico breve Trastorno esquizofreniforme Trastorno delirante Esquizofrenia Depresión mayor Trastorno de personalidad esquizoide, paranoide, por evitación y límite
ANTISOCIAL	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

continuación

Tabla 18.I. Comorbilidad más habitual de los trastornos de personalidad (DSM-IV)

TRASTORNO DE PERSONALIDAD	COMORBILIDAD MÁS HABITUAL
LÍMITE	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 Trastornos de personalidad
HISTRIÓNICO	Trastorno de somatización Trastorno de conversión Depresión mayor Trastorno de personalidad límite, narcisista, antisocial y por dependencia
NARCISISTA	Depresión mayor Trastorno distímico Anorexia nerviosa Trastornos por uso de sustancias Trastornos de personalidad histriónico, límite, antisocial y paranoide
EVITACIÓN	Trastornos del estado de ánimo Trastornos de ansiedad (especialmente fobia social) Trastorno de personalidad por dependencia, límite
DEPENDENCIA	Trastornos del estado de ánimo Trastornos de ansiedad Trastornos adaptativos Trastorno de personalidad límite, por evitación e histriónico
OBSESIVO COMPULSIVO	Trastorno obsesivo compulsivo Trastornos del estado de ánimo Trastornos de ansiedad



Las peculiaridades de los trastornos de personalidad pueden matizar el tratamiento psicofarmacológico reglado de las patologías comórbidas (tabla 18.II). 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 et al., 2008). 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 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 antidepresivos, y en particular los ISRS, suelen interferir en la sexualidad y en la libido en hasta el 60% de los pacientes (Gregorian et al., 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 suicidalidad, 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, el tratamiento psicofarmacológico.

TRASTORNOS DE LA CONDUCTA ALIMENTARIA

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) son patologías marcadamente más prevalentes en mujeres, y se presentan en edades fértiles. El inicio del cuadro es más



temprano en la Anorexia Nerviosa (AN) que en la Bulimia Nerviosa (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.

Aunque la elevada frecuencia de la amenorrea en la AN podría hacer pensar lo contrario, un estudio de seguimiento no apreció que las mujeres con la enfermedad activa tuvieran una menor tasa de embarazos o un menor número de gestaciones que quienes habían superado el trastorno o un grupo control (Bulik et al., 1999). En la BN, las irregularidades menstruales son muy frecuentes, con amenorrea en el 5% de las pacientes (Morgan et al., 2006), pero a largo plazo no suele haber problemas graves de fertilidad (Crow et al., 2002); de hecho, clásicamente se ha considerado que el embarazo es más frecuente en la BN que en la AN (Abraham et al., 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. Así, en la AN entre el 15 y el 30% de las pacientes presentan amenorrea, que en un 30% de ellas puede persistir durante meses tras la recuperación clínica (ESHRE Capri Workshop Group, 2006). Por su parte, en la BN las irregularidades menstruales 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 et al., 2006).

Tabla 18.II. Consideraciones psicofarmacológicas en torno al embarazo y la lactancia en los trastornos de personalidad

Previamente al embarazo	Impulsividad: riesgo de embarazo no planificado Tratamiento psicofarmacológico y contracepción Tratamiento psicofarmacológico y ovulación Tratamiento psicofarmacológico y libido Abuso de sustancias y psicofármacos
Durante el embarazo	Tratar la patología de eje I comórbida Atención a impulsividad y suicidalidad
Tras el parto	Detectar depresión posparto Pautas generales sobre tratamiento psicofarmacológico durante la lactancia



El embarazo no es una circunstancia vital que parezca incidir negativamente en el curso de la AN (Fairburn et al., 1992; Rocco et al., 2005), y las conductas propias de la patología, aunque se mantienen, son menos frecuentes (Micali et al., 2007a). 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 la reaparición de la sintomatología de AN en mujeres que habían experimentado una mejoría durante el embarazo (Blais et al., 2000; Kouba et al., 2005).

Los problemas obstétricos y los abortos son mucho más frecuentes en mujeres con AN que en la población general (Bulik et al., 1999). Hay un especial riesgo de parto pretérmino, así como de microcefalia y prematuridad, más notorio en las pacientes con Índice de Masa Corporal (IMC) bajos antes de la gestación (Kouba et al., 2005; Micali et al., 2007b). En las mujeres con BN activa también se han descrito complicaciones obstétricas (Lacey y Smith, 1987), así como mayor frecuencia de aborto espontáneo (Micali et al., 2007b). La mortalidad perinatal es especialmente inquietante en los neonatos de mujeres con AN, hasta seis veces superior a la de la población general (Brinch et al., 1988).

Las madres afectas de TCA sufren complicaciones del embarazo (hiperemesis, anemia, problemas con la episiotomía) con mayor frecuencia que la población general (Kouba et al., 2005). Hay un alto riesgo de depresión puerperal, que puede afectar hasta a una tercera parte de las pacientes (Morgan et al., 2006), con especial prevalencia en quienes sufren AN (Blais et al., 2000; Kouba et al., 2005; Micali et al., 2007 a, b).

La patología alimentaria parece tener repercusiones sobre el neonato. 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-Ellstron, 2003). Posteriormente, en la alimentación del niño, tienden a presentar actitudes intrusivas y desorganizadas (Stein et al., 1994), que se han puesto en relación con ulteriores alteraciones alimentarias en los hijos (Stein et al., 2006).

La intervención psicofarmacológica en el TCA no está estandarizada, y se han contemplado diferentes alternativas desde los más variados presupuestos clínicos, fenomenológicos o neuroquímicos (Kruger y Kennedy, 2000). La Guía de Práctica Clínica de la American Psychiatric Association (2006) propone en su tercera edición el uso de antipsicóticos para las cogniciones anómalas de la AN, así como la fluoxetina, los tricíclicos,



el litio y el topiramato en la BN. Ahora bien, ningún producto está formalmente autorizado en los TCA, lo que implica que no existe una suficiente experiencia sobre su efectividad y seguridad.

El embarazo es una eventualidad posible en mujeres en edad fértil que padezcan un TCA, incluso si éste es una AN, tal como se ha señalado. Un primer paso en el abordaje del binomio TCA-embarazo sería que, en la medida de lo posible, éste 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 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, 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 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 et al., 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. Por este motivo, si fuera preciso tratar una depresión puerperal, podría llegar a ser oportuno optar por la lactancia artificial.



BIBLIOGRAFÍA

1. Abraham SF, Bendit N, Mason C, Mitchell H, O'Connor N, Ward J, et al. The psychosexual histories of young women with bulimia. *Aust N Z J Psychiatry* 1985;19:72-6.
2. A.P.A.: Asociación Americana de Psiquiatría. DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Edición española. Barcelona: Masson; 1995.
3. A.P.A.: Asociación Americana de Psiquiatría. DSM-IV-TR. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. Edición española. Barcelona: Masson; 2002.
4. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 2001;158:1-52.
5. American Psychiatric Association. Treatment of patients with eating disorders, third edition. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry* 2006;163:4-54.
6. Blais MA, Becker AE, Burwell RA, Flores AT, Nussbaum KM, Greenwood DN, et al. Pregnancy: outcome and impact on symptomatology in a cohort of eating-disordered women. *Int J Eat Disord* 2000;27:140-9.
7. 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;163:986-91.
8. Brinch M, Isager T, Tolstrup K. Anorexia nervosa and motherhood: reproduction pattern and mothering behavior of 50 women. *Acta Psychiatr Scand* 1988;77:611-7.
9. Bulik CM, Sullivan PF, Fear JL, Pickering A, Dawn A, McCullin M. Fertility and reproduction in women with anorexia nervosa: a controlled study. *J Clin Psychiatry* 1999;60:130-5.
10. Bushe C, Shaw M, Peveler RC. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. *J Psychopharmacol* 2008;22:46-55.
11. Crow SJ, Thuras P, Keel PK, Mitchell JE. Long-term menstrual and reproductive function in patients with bulimia nervosa. *Am J Psychiatry* 2002;159:1048-50.
12. Emiliano ABF, Fudge JL. From galactorrhea to osteopenia, Rethinking serotonin-prolactin interactions. *Neuropsychopharmacology* 2004;29:833-46.
13. ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. *Hum Reprod Update* 2006;12:193-207.
14. Fairburn CG, Stein A, Jones R. Eating habits and eating disorders during pregnancy. *Psychosom Med* 1992;54:665-72.
15. Gregoire A, Pearson S. Risk of pregnancy when changing to atypical antipsychotics (letter). *Br J Psychiatry* 2002;180:83-4.
16. Gregorian RS, Golden KA, Bahce A, Goodman C, Kwong WJ, Khan ZM. Antidepressant-induced sexual dysfunction. *Ann Pharmacother* 2002;36:1577-89.



17. Kouba S, Hallstrom T, Lindholm C, Hirschberg AL. Pregnancy and neonatal outcomes in women with eating disorders. *Obstet Gynecol* 2005;105:255-60.
18. Krüger S, Kennedy SH. Psychopharmacotherapy of anorexia nervosa, bulimia nervosa and binge-eating disorder. *J Psychiatry Neurosci* 2000;25:497-508.
19. Lacey JH, Smith G. Bulimia nervosa. The impact of pregnancy on mother and baby. *Br J Psychiatry* 1987;150:777-81.
20. Larrson G, Andersson-Ellstron 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;11:116-24.
21. Micali N, Simonoff E, Treasure J. Risk of major adverse perinatal outcomes in women with eating disorders. *Br J Psychiatry* 2007a;190:255-9.
22. 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.
23. Morgan JF, Lacey JH, Chung E. Risk of postnatal depression, miscarriage and preterm birth in bulimia nervosa: retrospective controlled study. *Psychosom Med* 2006;68:487-92.
24. Rocco PL, Orbitello B, Perini L, Pera V, Ciano RP, Balestrieri M. Effects of pregnancy on eating attitudes and disorders: a prospective study. *J Psychosom Res* 2005;59:175-9.
25. Stein A, Fairburn CG. Eating habits and attitudes in the postpartum period. *Psychosom Med* 1996;58:321-5.
26. Stein A, Woolley H, Cooper SD, Fairburn CG. An observational study of mothers with eating disorders and their infants. *J Child Psychol Psychiatry* 1994;35:733-48.
27. Stein A, Woolley H, Cooper S, Winterbottom J, Fairburn CG, Cortina-Borja M. Eating habits and attitudes among 10-year-old children of mothers with eating disorders: longitudinal study. *Br J Psychiatry* 2006;189:324-9.

19. Psicofármacos en el embarazo: propuestas de actuación

INTRODUCCIÓN

El tratamiento psicofarmacológico durante el embarazo es complejo, y para el profesional, un auténtico quebradero de cabeza que puede invitarle a, llegada o planificada la gestación, suspender automáticamente los fármacos o no iniciar un nuevo tratamiento que pudiera estar indicado en otras circunstancias. Tras esta actitud podría esconderse un temor a una acción legal en caso de que surgieran problemas para el feto o el recién nacido. Sin embargo, la negativa sistemática a instaurar o mantener un tratamiento puede constituir una atención técnicamente deficiente, especialmente en casos como el TAB, en el que parecen existir pocas dudas respecto a que las pacientes con formas agudas de la enfermedad y descompensaciones frecuentes deberían mantener la medicación en caso de embarazo (Gentile, 2006; Newport et al., 2006; Viguera et al., 2007).

El planteamiento de Wisner et al. (2000) sobre la toma de decisión en el tratamiento de la depresión en el embarazo puede aplicarse a cualquier patología psiquiátrica. La valoración del tratamiento afecta a dos sujetos: madre y feto. Como queda reflejado en la tabla 19.I, el médico y la madre se enfrentan a una serie de combinaciones en las que sólo una de ellas es la deseable (combinación uno: evolución positiva para la madre y para el feto) resultando, además, que las combinaciones no son excluyentes, de modo que es altamente improbable que la combinación tres (evolución negativa para la madre y positiva para el feto), suceda en la práctica, toda vez que algo negativo para la madre repercutirá también negativamente, al menos de alguna manera, sobre el feto, que depende básicamente de ella. Y tampoco parece que algo negativo para el feto vaya a acabar resultando positivo para la madre (combinación dos). En el fondo, el resultado de la toma de decisiones será una combinación de aspectos positivos y negativos, por lo que no existe la solución «ideal al problema», sino la «menos mala».

Tabla 19.I. Modelos de combinaciones posibles para la madre y el feto en el tratamiento de la depresión durante el embarazo (Wisner et al. 2000)

NÚMERO DE COMBINACIÓN	EFFECTOS SOBRE LA MADRE	EFFECTOS SOBRE EL FETO
1	Positivos	Positivos
2	¿Positivos?	Negativos
3	Negativos	¿Positivos?
4	Negativos	Negativos

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Como en cualquier forma de decisión sanitaria, en el tratamiento psicofarmacológico en el embarazo es esencial el Consentimiento Informado (CI) de la paciente, e 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 (LAP), que lo define 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 LAP). Por lo tanto, el CI no sólo 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 et al. (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 LAP, 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 riesgos es el fundamento de gran parte de las denuncias planteadas (y de resoluciones desfavorables) en el mundo sanitario.

Como regla general, 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 LAP 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.

Recapitulando lo expuesto, si nos atenemos a la LAP, el tratamiento farmacológico durante el embarazo no constituye 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. Pero el hecho de que no deba informarse por escrito o no



sea preciso recabar el CI de la paciente, no excluye que deba facilitársele una información completa. 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 13 de este libro Barrios, siguiendo la propuesta de Jorge, 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 teratogenias específicas, como las anomalías tubo neural en tratamientos con ácido valproico. 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. El potencial teratogénico del litio, como se exponía en el capítulo seis, 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 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 et al. 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 forma en que se transmita la información puede influir en la disposición de la embarazada 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. 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. Debe tenerse presente y ha de especificarse a la embarazada, que los pacientes competentes pueden retirar su CI en cualquier momento.

Como resumen, podemos plantear las siguientes reflexiones

1. La falta de certeza no puede traducirse en un nihilismo evitador. No es admisible que el médico no formule recomendaciones y enfrente a la paciente a tomar una decisión sin guía o consejo profesional. Los pacientes esperan que su terapeuta se incline por una opción. Como poseedor de un conocimiento y una experiencia, 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.
2. 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.
3. 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 en fármacos de reciente aparición.
4. El psiquiatra debe estar atento a la posibilidad de que la incertidumbre o el temor a complicaciones le inviten a formular recomendaciones paternalistas que nieguen el derecho de la paciente a la parentalidad por el simple hecho de padecer una enfermedad mental.
5. La información y el CI para la administración de fármacos en el embarazo han de ser verbales, salvo que se utilicen medidas claramente de riesgo o se opte por fármacos que se conozcan de riesgo para la paciente concreta (por ejemplo, antipsicóticos atípicos en una mujer diabética). El proceso de información y el CI verbal deben quedar registrados en la historia clínica.
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).



En último término, el profesional debe compensar los riesgos y la incertidumbre con una disponibilidad y una implicación especiales, que permitan un resultado favorable para la embarazada y su hijo.

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 Ley 41/2002 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.

ANTES DEL EMBARAZO

Como norma general, cualquier discusión sobre el abordaje psicofarmacológico durante la gestación debería comenzar por la necesidad de plantear a las pacientes en edad fértil la posibilidad o el riesgo de que se produzca un embarazo durante el tratamiento. Es preciso, para ello, informar sobre las características de los medicamentos empleados, las dificultades o riesgos de una supresión rápida, una vez llegado el embarazo y, por supuesto, insistir



en la necesidad de una adecuada contracepción. Si el método elegido fuera hormonal, el psiquiatra debería informar a la paciente sobre la compatibilidad del mismo con los psicofármacos empleados. Los estrógenos, al igual que la mayor parte de los psicofármacos, son metabolizados por la isoenzima 3A4 del citocromo P450, en la cual, a su vez, actúan como inhibidores (Cozza y Armstrong, 2001; Sandson, 2003). Algunos fármacos de uso psiquiátrico (muy especialmente algunos anticonvulsivantes empleados como reguladores del humor) son inductores del 3A4, lo que puede reducir la efectividad de los anovulatorios. A su vez, estos últimos pueden reducir el metabolismo de determinados psicofármacos, incrementando sus niveles plasmáticos y la intolerancia a sus efectos secundarios. La interacción con los antipsicóticos es especialmente compleja, en especial en su vertiente farmacodinámica, ya que existen indicios de un efecto sinérgico que podría ser utilizado para la potenciación del efecto terapéutico de dichos psicofármacos (Kulkarni et al., 2008) (tabla 19.II).

Tabla 19.II. Interacciones entre psicofármacos y anovulatorios

PSICOFÁRMACOS	INTERACCIÓN	EFFECTOS SOBRE EL FETO
Anticonvulsivantes: carbamazepina, oxcarbazepina, topiramato	Potenciación del metabolismo de los anovulatorios	Riesgo de embarazo no deseado o no planificado
Antidepresivos tricíclicos	Enlentecimiento del metabolismo de los tricíclicos	Acumulación, posibilidad de toxicidad
Benzodiazepinas	Enlentecimiento del metabolismo de las benzodiazepinas	Acumulación, posibilidad de toxicidad
Antipsicóticos	Posibilidad de efecto sinérgico	Potenciación terapéutica ¿Mayor intolerancia?
Metadona	Enlentecimiento del metabolismo de la metadona	Acumulación, posibilidad de toxicidad

A partir de Shenfield y Griffin, 1991; Cozza y Armstrong, 2001; Sandson, 2003; Sandson et al., 2005; Sabers, 2008; Kulkarni et al., 2008.



Asimismo, en función de la patología y del estado clínico, podría ser necesario abordar con la paciente la conveniencia de retrasar un embarazo planificado o informarle específicamente de los riesgos que para su trastorno podría tener el mismo.

Aunque ante la eventualidad de un embarazo no planificado podría parecer oportuno recomendar la suplementación con ácido fólico en mujeres en tratamiento con ácido valproico, debe recordarse que no se ha demostrado que esta actuación prevenga malformaciones del tubo neural en mujeres embarazadas (ver capítulo 6).

ACTITUD ANTE UN EMBARAZO PLANIFICADO

En el momento en que una mujer que está recibiendo tratamiento psicofarmacológico transmite su intención de buscar un embarazo, el psiquiatra debería iniciar un proceso de información y decisión en el que habría que incluir a la pareja, si existe. La información ha de englobar el curso esperable del trastorno durante el embarazo, las consideraciones al respecto que deban realizarse desde el conocimiento del caso particular (antecedentes personales, episodios previos, ritmo de los mismos, curso durante un embarazo previo, si existió, historial familiar de reacciones psiquiátricas durante el embarazo o en el puerperio), y una explicación de los riesgos del psicofármaco que se venga utilizando y de las ventajas e inconvenientes de sus posibles alternativas. La información debería contemplar también las peculiaridades del fármaco en relación con la lactancia.

Con esta información, y contando siempre con los antecedentes de la paciente, el primer paso sería considerar la necesidad o no del tratamiento psicofarmacológico. Obviamente, si se dan las circunstancias adecuadas, deberá suspenderse inmediatamente el tratamiento y prestar atención a la posibilidad de reaparición de los síntomas. Asimismo, la actitud adecuada podría ser aconsejar una demora del embarazo con el fin de completar el tiempo recomendado de tratamiento, como en el caso de una depresión o en un programa de reducción de un antidepresivo, por ejemplo. Si se optase por la supresión del tratamiento, se debería establecer, 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.

El plan terapéutico durante el embarazo, en la medida de lo posible, debería establecer visitas de seguimiento frecuentes en las que habría que incluir a la pareja o entorno de la paciente para discutir la posible aparición de síntomas. Asimismo, habría que prever la posibilidad de una interconsulta con el Servicio de Ginecología y Obstetricia que atienda a la embarazada, o de facilitarle a través de la misma, y con su consentimiento, información específica.

El tramo final del embarazo y el puerperio entrañan un riesgo de descompensación de buena parte de las patologías psiquiátricas, por lo que sería oportuno estrechar el seguimiento, garantizar accesibilidad a interconsulta psiquiátrica tras el parto, o considerar la posibilidad de reinstauración de la medicación en el posparto inmediato. Igualmente, si así se acordase o fuera aconsejable, se informaría al servicio o profesional responsable para que se procediera a suprimir la lactancia. En cualquier caso, en los primeros meses tras el parto sería conveniente mantener un seguimiento estrecho de la paciente, y valorar aspectos como la calidad del sueño.

Si se opta desde un principio por mantener el tratamiento, habría que decidir si el fármaco actual es el más adecuado por sus características farmacocinéticas y toxicológicas, para el embarazo o la lactancia, y establecer un plan de cambio y un tiempo adecuado de observación para determinar eficacia y tolerancia antes del comienzo de la gestación. Asimismo, habría que valorar la dosis a utilizar (reducción inicial para minimizar la exposición del embrión o el feto al producto, posibilidad de incrementarla en el tercer trimestre).

Para algunos fármacos, como el ácido valproico, se debería seguir la recomendación de no combinarlo con otros antiepilépticos, utilizar formas farmacológicas que permitan repartir la dosis diaria en tres o cuatro tomas y no superar, en lo posible, los 1.000 mg/día. Asimismo, sus niveles plasmáticos deberían controlarse con frecuencia, evitando sobrepasar los 70 µg/ml (Newport et al., 2006). También puede reducirse la dosis de litio para obtener las menores litemias eficaces.



La paciente que en un principio haya aceptado ser tratada farmacológicamente durante el embarazo tiene derecho a revocar más adelante su decisión, pero para tomar esta decisión ha de contar con una información adecuada sobre los riesgos que, a la luz de los conocimientos actuales podría entrañar esta supresión (síntomas de rebote o discontinuación, riesgo de recaída o recidiva). En todo caso, la decisión de mantener el tratamiento no excluye un seguimiento estrecho para la detección y el control de síntomas emergentes o de posibles secundarismos. Como en el supuesto de no tratamiento, debería implicarse a la pareja, y habría que considerar una interconsulta con el Servicio de Ginecología y Obstetricia o facilitarle, a través de la embarazada y con su consentimiento, información específica sobre el fármaco y sus efectos conocidos o esperables.

La existencia de una cobertura farmacológica no excluye la necesidad una especial atención al tramo final del embarazo. La paciente y su pareja deben conocer los riesgos específicos de los fármacos para el neonato (sedación y abstinencia o discontinuación), para lo que debe establecerse un plan de prevención o abordaje, informando al Servicio de Neonatología. Es una medida prudente garantizar la accesibilidad a interconsulta psiquiátrica tras el parto. Asimismo, deberá planificarse la actitud a seguir con la lactancia, y si así se acordase o fuera aconsejable, suprimirla, informando para ello al dispositivo asistencial responsable de esta medida. En general, las peculiaridades psicológicas y psiquiátricas de los primeros meses tras el parto hacen recomendable mantener un seguimiento estrecho de la paciente, y valorar aspectos como la calidad del sueño.

ACTITUD ANTE UN EMBARAZO NO PLANIFICADO

En el momento en que una mujer puede conocer con certeza que está embarazada, pasada una semana de retraso de la menstruación, ya ha transcurrido una buena parte de la organogénesis. Esto significa que podrían haberse producido ya daños que no se verían mejorados por la retirada del fármaco. Por otra parte, para que la supresión del medicamento con esta finalidad tenga sentido, debería producirse de forma abrupta, lo que entraña un alto riesgo de descompensación de determinadas patologías o de aparición de síndromes de retirada o de discontinuación con numerosos fármacos. Aunque un embarazo no planificado puede presentarse en cualquier pareja y circuns-



tancia, es probable que este tipo de situaciones se den más en pacientes con conductas desorganizadas, cuya evolución, en ausencia de tratamiento, podría ser desfavorable para la madre y para el feto.

La toma de decisión, por lo tanto, tendría que ser rápida. Para alcanzarla, debería informarse a la paciente y a su pareja, si existe, acerca del curso esperable del trastorno durante el embarazo (ver capítulos correspondientes), de la manera en que se ve afectado el caso particular (antecedentes personales, episodios previos, ritmo de los mismos, curso durante un embarazo previo si existió, historial familiar de reacciones psiquiátricas durante el embarazo o en el puerperio), y una explicación de los riesgos del psicofármaco que se venga utilizando y de las ventajas e inconvenientes de sus posibles alternativas. La información debería incluir las peculiaridades del fármaco en relación con la lactancia.

El primer paso sería considerar la necesidad o no del tratamiento psicofarmacológico, o si su supresión entraña riesgos especiales para la madre en virtud de su patología, su estado clínico, sus circunstancias sociales o sanitarias, o el fármaco empleado. Así, en las pacientes con antecedentes de cuadros afectivos inestables, o con patología psicótica aguda, la opinión más prudente puede ser mantener el tratamiento. A su vez, en tratamientos antidepresivos, aunque lo óptimo en condiciones normales es prolongar su duración, la retirada del fármaco, una vez conocido el embarazo, será evidentemente muy diferente si la paciente ha alcanzado la eutimia, que si persisten síntomas depresivos. En las pacientes con dependencia 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; en cambio, la adicción alcohólica exigiría la intervención terapéutica para abolir por completo el consumo por el enorme riesgo teratogénico del etanol. Por último, las BZD no sólo son unos fármacos relativamente seguros en cuanto a potencial malformativo, sino que su patrón actual de utilización, en dosis bajas y rara vez más allá que como fármacos sintomáticos, podría permitir en muchos casos una rápida supresión que reduciría al máximo los riesgos para el feto sin comprometer la salud o el bienestar de la madre.

Si se opta por la supresión del tratamiento, las visitas de seguimiento deberían ser frecuentes e idealmente tendrían que incluir a la pareja o entorno de la paciente para tratar la posible emergencia de síntomas. Asimismo, habría que prever la posi-



bilidad de una interconsulta con el Servicio de Ginecología y Obstetricia que atienda a la embarazada o facilitarle a través de la misma y con su consentimiento, información específica.

El riesgo de descompensación que para muchos trastornos conllevan el tramo final del embarazo y el puerperio implica la necesidad de estrechar el seguimiento y de garantizar accesibilidad a interconsulta psiquiátrica tras el parto o considerar la posibilidad de reinstauración de la medicación en el posparto inmediato. Si se acordase o fuera aconsejable suprimir la lactancia, habría que informar al dispositivo responsable de esta medida. En los primeros meses tras el nacimiento sería conveniente mantener el seguimiento estrecho de la paciente, y valorar también aspectos como la calidad del sueño.

Si desde un principio se opta por 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. Un cambio que pretenda reducir los riesgos para el feto tiene que ser rápido, para minimizar la exposición al primer producto y evitar un solapamiento de ambas moléculas. 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, para incrementarla al final de la gestación por las peculiaridades fisiológicas de este momento.

El derecho de los pacientes competentes a revocar su CI se aplica, obviamente, a la embarazada que en un principio haya aceptado ser tratada farmacológicamente. No obstante, para tomar esta decisión ha de contar con una información adecuada sobre los riesgos que a la luz de los conocimientos actuales podría entrañar esta supresión (síntomas de rebote o discontinuación, riesgo de recaída o recidiva). En todo caso, la decisión de mantener el tratamiento no excluye un seguimiento estrecho para la detección y el control de síntomas emergentes o de posibles secundarismos. Como en el supuesto de no tratamiento, debería implicarse a la pareja y considerarse una interconsulta con el Servicio de Ginecología y Obstetricia que atienda a la embarazada, o facilitarle, a través de la misma y con su consentimiento, información específica sobre el fármaco y sus efectos conocidos o esperables.

Aunque exista una cobertura farmacológica, el tramo final del embarazo merece una atención especial. Hay que informar a la paciente y a su pareja acerca de los riesgos



específicos de los fármacos en este periodo (abstinencia o discontinuación en el recién nacido, síndrome de discontinuación neonatal), y ha de contarse con un plan orientado a su prevención y tratamiento, que debería comunicarse al Servicio de Neonatología. Tras el parto debería existir acceso a interconsulta psiquiátrica. Finalmente, debe planificarse la lactancia, y si así se acordase o fuera aconsejable, habría que informar al Servicio de Ginecología para su supresión. En los primeros meses tras el parto, es recomendable mantener un seguimiento estrecho de la paciente, y valorar aspectos como la calidad del sueño.

INTERRUPCIÓN DEL EMBARAZO Y ESTERILIZACIÓN

Uno de los cursos posibles que se plantearían ante un embarazo no deseado sería la interrupción voluntaria del mismo. Como ha quedado expuesto en el capítulo 13, la Ley Orgánica 9/1985, del 5 de julio, de reforma del Artículo 417 bis del Código Penal, despenalizó la interrupción Voluntaria del Embarazo (IVE) que sea consentida por la mujer, en tres supuestos: a) para evitar un grave peligro para la vida o la salud física o psíquica de la embarazada (siempre que lo certifique así un médico de la especialidad correspondiente), b) que el embarazo sea consecuencia de una violación (requiriéndose denuncia y que el aborto se practique dentro de las 12 primeras semanas de gestación) y c) que se presuma que el feto nacerá con graves taras físicas o psíquicas. En este último supuesto se estipula que el aborto deberá practicarse dentro de las 22 primeras semanas de gestación y basándose en el dictamen emitido por dos especialistas.

El Real Decreto 2409/1986, del 21 de noviembre, sobre centros sanitarios acreditados y dictámenes preceptivos para la practica legal de la IVE, establece que el dictamen deberán emitirlo dos médicos especialistas de un centro o establecimiento sanitario público o privado acreditado. La acreditación, específica e independiente de la acreditación para la práctica del aborto, se concede a los centros públicos o privados que cuenten con los medios para realizar pruebas diagnósticas complementarias (ecografía o similares para el diagnóstico de las malformaciones fetales, técnicas bioquímicas apropiadas para el diagnóstico de enfermedades metabólicas, técnicas citogenéticas para la detección de alteraciones cromosómicas y técnicas analíticas precisas para el diagnóstico de malformaciones de origen infeccioso). En todos los casos, el diagnóstico será de presunción de riesgo y estimado según criterios de probabilidad.



La conclusión que puede extraerse de la pormenorizada revisión realizada en los capítulos anteriores, es que no puede afirmarse de partida que el tratamiento en el primer trimestre con un psicofármaco se asocie con razonable seguridad a una malformación. Esto es aplicable incluso a los productos que, como el ácido valproico o la carbamazepina, se asocian más frecuentemente a malformaciones. Aunque la experiencia y los registros se basan en el tratamiento de la epilepsia, y no de las indicaciones psiquiátricas de los antiepilépticos (capítulo 6), la utilización de ácido valproico durante el primer trimestre de embarazo conlleva un riesgo dosis-dependiente de malformaciones congénitas graves (Morrow et al., 2006), que viene a ser aproximadamente tres veces superior al que existe con el uso de otros antiepilépticos en monoterapia, al que se da en pacientes epilépticas no tratadas, o en la población general (Wyszynski et al., 2005; Morrow et al., 2006; Koren et al., 2006). Por otra parte, varios estudios han sugerido que el riesgo de malformaciones congénitas graves aumenta con la dosis y en combinación con otros antiepilépticos. Morrow et al. observaron una incidencia de malformaciones congénitas graves del 4,1% para dosis de ácido valproico <600 mg/día, frente a un 9,1% para dosis >1.000 mg/día. En el caso de la carbamazepina, la incidencia de malformaciones no difiere mucho de la observada con otros antiepilépticos (Montouris, 2007). Por lo tanto, en sentido estricto no sería posible una IVE, salvo que se pudiera verificar la malformación mediante las correspondientes técnicas complementarias.

El supuesto de la IVE para evitar un grave peligro para la vida o la salud física o psíquica de la embarazada ha de ser también de «presunción de riesgo y estimado en criterios de probabilidad». Sería desproporcionado y abusivo afirmar que la mera existencia de cualquier enfermedad psiquiátrica es un criterio suficiente para la IVE, ya que implícitamente se negaría el derecho a la parentalidad 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 (ver capítulo 13) 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.



CONCLUSIONES

Parfraseando un planteamiento habitual cada vez que se alude a cuestiones difíciles o peliagudas, hay que decir que la atención a la paciente psiquiátrica embarazada es un reto, y al mismo tiempo, una oportunidad para el clínico. Un reto para asegurar el mejor curso posible de la enfermedad de la paciente, garantizando al mismo tiempo que la gestación concluirá de forma positiva. Y una oportunidad para alcanzar un nivel de acuerdo y cooperación con la paciente y su pareja que favorezca el tratamiento y el seguimiento futuro. El psiquiatra debe informar a la embarazada en un marco de especial incertidumbre y respetar su decisión, siempre que se trate de una paciente competente, pero al mismo tiempo ha de plantear una recomendación y fundamentarla, ya que antes de tomar una decisión la afectada y su pareja deben saber cuál es la opción que a la luz de los conocimientos actuales el facultativo considera más recomendable. Esto, por supuesto, no representa que la recomendación del clínico sea la única opción viable o razonable. En un ámbito tan incierto, los valores, incluso los temores de la paciente, tienen una importancia especial.

Además de reto y de oportunidad, la atención a la paciente psiquiátrica embarazada pone de relieve la endeblez y provisionalidad de muchos de nuestros conocimientos. Los métodos, los conceptos, e incluso los valores de la Medicina cambian con el paso del tiempo, y las verdades, en nuestra práctica, tienen fecha de caducidad. Un buen ejemplo de ello es un estudio de Poynard et al. (2002), que revisó los artículos originales y metaanálisis publicados entre 1945 y 1999 acerca de las hepatitis y las cirrosis. A la luz de los conocimientos que se tenían en este campo en 2000, sólo el 60% de las conclusiones de los trabajos originales eran ciertas y el restante 40% se repartía casi a la par entre conclusiones obsoletas y meramente falsas. Los autores pudieron calcular que la vida media de las verdades médicas (en un campo relativamente «objetivable» como la hepatología) no pasa de 45 años, y que al ritmo actual dentro de 50 años sólo pervivirá el 26% de los dogmas actuales.

En la línea de estos resultados, una reciente información afirmaba que a los 50 años de edad, los médicos tan sólo utilizan el 2% de los conocimientos que aprendieron durante la carrera, lo que pone de relieve la importancia y la necesidad de la formación continuada. La consecuencia es que uno de los principales deberes del profesional es el aprendizaje y el reciclaje de sus conocimientos, y que entre los valores



que deberían presidir la práctica médica ha de hacerse hueco para la humildad, que favorece el reconocimiento de lo limitado y provisional de los conocimientos, y para la prudencia a la hora de administrarlos. No es posible una correcta atención psicofarmacológica sin tener presentes los avances y retrocesos que día a día se producen en este campo. Es por tanto importantísimo disponer de vías de información no sesgadas que permitan un mejor conocimiento y un uso más adecuado y responsable de los fármacos. El esfuerzo que pueda representar este empeño dará, sin duda, resultado en forma de una mayor seguridad para los pacientes y para el propio prescriptor.



BIBLIOGRAFÍA

1. Bacache M. L'obligation d'information du médecin. *Méd Droit* 2005;2005:3-9.
2. Cohen LS, Friedman JM, Jefferson JW, Johnson EM, Weiner ML. A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA* 1994;271:146-5.
3. Cozza KL, Armstrong SC. The cytochrome P450 system. *Drug interaction principles for medical practice*. Washington: American Psychiatric Press. 2001.
4. Galán JC. *Responsabilidad civil médica*. Cizur Menor: Thomson Civitas; 2007.
5. Gentile S. Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers. *Bipolar Disorders* 2006;8:207-20.
6. Jorge A. *La imprudencia punible en la actividad médico-quirúrgica*. Madrid: Tecnos; 1990.
7. Massana J. Psicofármacos y embarazo. *Rev Psiquiatría Fac Med Barna* 2000;27:331-8.
8. Koren G, Nava-Ocampo AA, Moretti ME, Sussman R, Nulman I. Major malformations with valproic acid. *Can Fam Physician* 2006;52:441-2, 444, 447.
9. Kulkarni J, de Castella A, Fitzgerald PB, Gurvich CT, Bailey M, Bartholomeusz C, et al. Estrogen in Severe Mental Illness. A Potential New Treatment Approach. *Arch Gen Psychiatry* 2008;65:955-60.
10. Montouris G. Importance of monotherapy in women across the reproductive cycle. *Neurology* 2007;69:S10-6.
11. Morrow J, Russell A, Guthrie E, Parsons L, Robertson I, Waddell R, et al. 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.
12. Newport DJ, Fisher A, Graybeal S, et al. *Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia*. En: *Tratado de psicofarmacología*. Barcelona: Masson; 2006:1237-77.
13. Poynard T, Munteanu M, Ratziu V, Benhamou Y, Di Martino V, Taieb J, et al. Truth survival in clinical research: an evidence-based requiem? *Ann Intern Med* 2002;136:888-95.
14. Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008;17:141-4.
15. Sandson NB. *Drug interactions casebook. The cytochrome P450 and beyond*. Washington: American Psychiatric Press; 2003.
16. Sandson NB, Armstrong SC, Cozza KL. An overview of psychotropic drug-drug interactions. *Psychosomatics* 2005;46:464-94.
17. Shenfield GM, Griffin JM. Clinical pharmacokinetics of contraceptive steroids. An update. *Clin Pharmacokinet* 1991;20:15-37.
18. Viguera AC, Cohen LS, Bouffard S, Whitfield TH, Baldessarini RJ. Reproductive decisions by women with bipolar disorder after prepregnancy psychiatric consultation. *Am J Psychiatry* 2002;159:2102-4.



19. Viguera AC, Whitfield T, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: Prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007;164:1817-24.
20. Wisner KL, Zarin DA, Holmboe ES, Appelbaum PS, Gelenberg AJ, Leonard HL, et al. Risk-benefit decision making for treatment of depression during pregnancy. *Am J Psychiatry* 2000;157:1933-40.
21. Wyszynski DF, Nambisan M, Surve T, Alsdorf RM, Smith CR, Holmes LB. Antiepileptic Drug Pregnancy Registry. Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* 2005;64:961-5.



20. Epílogo

Los editores queremos resaltar lo interesante, pero sobre todo lo enriquecedor, que nos ha resultado la coordinación y edición de este texto. Entre otras cosas, con este trabajo hemos perdido el miedo «atenazador» inicial respecto a la prescripción psicofarmacológica en el embarazo, con lo cual nos damos por muy satisfechos, respecto a lo que el trabajo nos ha aportado. Otra cosa será lo que éste pueda aportar a sus lectores.

Debemos reconocer que, al principio, cuando nos propusimos esta labor, nos invadía un cierto temor. Íbamos a entrometernos en un terreno donde, habitualmente, los autores de trabajos previos no acostumbran a dar recomendaciones concretas, sino más bien a exponer los resultados encontrados, sin inclinarse mucho por una opción o por otra. Es decir, un terreno donde a nadie le gusta definir una recomendación específica, quizá porque las cuestiones no están nunca lo suficientemente claras. Pero entendíamos que editar el texto en esta línea de actuación, aunque fuese algo «políticamente correcto», no iba a ayudarnos demasiado a nosotros, ni a los lectores del texto, en nuestra práctica clínica con mujeres embarazadas. Y por eso, el objetivo desde el inicio fue que el lector pudiera saber qué hacer si tenía que tratar con psicofármacos a una mujer embarazada. Está claro que es menos arriesgado, respecto a la teratogenicidad de un fármaco, no dar psicofármacos que darlos. Pero no está nada claro que eso sea siempre lo mejor para la madre y/o su futuro hijo. Si no medicamos, no provocaremos un supuesto efecto teratogénico con ese fármaco que podíamos haber prescrito. Pero eso no excluye, en absoluto, que el feto pueda tener una malformación, aunque la madre no tome ningún tipo de fármacos durante el embarazo.

Además, aun en el caso de que la mujer estuviese tomando psicofármacos, la mayor parte de las embarazadas conoce su estado hacia las 5-8 semanas de iniciarse el mis-





mo. Por tanto, en ese momento puede haber transcurrido el periodo de mayor riesgo de malformaciones y deberíamos sopesar muy cuidadosamente las ventajas e inconvenientes de interrumpir el consumo de fármacos en ese momento. Y en última instancia, las malformaciones por fármacos suponen el 3% de todas las malformaciones de los recién nacidos vivos, mientras que el 10% lo son por factores ambientales (tabla 20.I), y la población no muestra, aparentemente al menos, tanta precaución y conocimiento al respecto de éstos últimos.

Tabla 20.I. Malformaciones congénitas (García et al. 2005)

ENTRE EL 3-5% DE LOS RECIÉN NACIDOS PRESENTAN MALFORMACIONES CONGÉNITAS RELEVANTES	
El 65-70% lo son por factores desconocidos	El 12-25% por factores hereditarios
El 10% por factores ambientales	Sólo el 3% se debe a exposición a fármacos

Todo esto viene a colación porque tenemos una tendencia casi inmediata a la mayor parte de los profesionales, cuando una mujer que toma psicofármacos manifiesta que está embarazada o su deseo de estarlo, a aconsejar la supresión de la medicación, al considerar que el riesgo de malformación es alto. Y no siempre es así. Este es uno de los dilemas que hemos querido abordar en el texto. Por ejemplo, desde las autoridades sanitarias 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 determinó, en 1998 (CEMAT, 1998), que después de 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 es del 3% (García et al., 2005). Como ya hemos repetido varias veces a lo largo de este texto, los riesgos «absolutos» se convierten la mayor parte de las veces en «relativos» cuando se trata de analizar una situación concreta. No podemos perder de vista el riesgo de retirar la medicación a una paciente psiquiátrica grave. Es más, deberíamos considerar cuál es el riesgo y,



sobre todo, cuál es el riesgo de determinada complicación teórica, en caso de hacerlo. Por ejemplo, ante una depresiva grave, habría que considerar las siguientes posibilidades para ella y para el feto, antes de retirar el tratamiento:

- Riesgo de reaparición de clínica depresiva aguda (hiporexia, ideas de suicidio) que finalicen en un desenlace grave o fatal.
- Riesgo de aparición de conductas de abuso de tóxicos (alcohol, por ejemplo).
- Riesgo de que la medicación, que supuestamente le mantiene estabilizada, deje de hacerlo aunque se reintroduzca si empeora el estado clínico.
- Riesgo de tener que supramedicar, respecto a la dosis y fármacos previos, en caso de empeoramiento clínico.

Y sobre esto tenemos también una responsabilidad. Es decir, la cuestión no sólo consiste en evitar o evitarnos el riesgo de una malformación supuestamente relacionada con un psicofármaco, si lo prescribimos, sino cuál sería también nuestra responsabilidad, si a consecuencia de no medicar, se produce un empeoramiento que, a veces, pudiera tener peores consecuencias.

García et al. (2005) señalan que debe procederse a una evaluación «suficientemente» ponderada a la hora de decidir el riesgo/beneficio de instaurar, mantener o suprimir un tratamiento psicofarmacológico en una embarazada, lo cual quedaría sintetizado principalmente en los siguientes aspectos:

1. Administrar psicofármacos en la gestación puede suponer un riesgo añadido, tanto para la madre como para el feto, que actualmente es muy difícil de estimar en su justa medida.
2. El primer trimestre es el de mayor riesgo para las malformaciones congénitas. Dentro de este, las semanas 3.^a a 11.^a son las más importantes, a efectos teratógenos.
3. Priorizar entre los fármacos más estudiados, los más seguros y los de mayor beneficio, intentando evitar los de reciente comercialización, al disponerse de menos datos sobre ellos.
4. Informar a la paciente y a los familiares del riesgo teratógeno basal y de los riesgos asociados tanto al uso de fármacos, como a dejar evolucionar la enfermedad psiquiátrica sin tratamiento. Debe informarse, asimismo, de que no existe ningún fármaco, ni sustancia química alguna, que pueda considerarse totalmente seguro para el feto.
5. Valorar el riesgo que entraña, para la madre y para el feto, dejar sin tratamiento la enfermedad mental durante el embarazo, poniendo especial atención a las posibles



conductas de riesgo y consumo de tóxicos, incumplimiento de controles médicos, abandono de higiene personal, etc. Hay que desterrar la creencia de que el embarazo tiene un efecto protector sobre el psiquismo de la madre, y ser conscientes de que la evolución natural de las patologías psiquiátricas no es hacia la remisión espontánea, sino que existen muchas variantes. Finalmente, debe considerarse que ninguna decisión, por muy razonada y sopesada que sea, está exenta de riesgo.

6. Cualquier estrategia no farmacológica que haya demostrado su efectividad será de primera elección, especialmente en el primer trimestre del embarazo, siempre que la madre tenga capacidad y disponibilidad para poderla utilizar.
7. Si la madre ha sido tratada con psicofármacos durante toda la gestación, y especialmente durante el tercer trimestre, lo aconsejable es que el parto se lleve a cabo en un hospital que cuente con unidades de Psiquiatría y Neonatología. Asimismo, lo deseable es que haya existido una información y coordinación previa entre todos los estamentos sanitarios que están implicados en el proceso (Psiquiatría, Ginecología, Pediatría, etc.).

Respecto a la visión general del estudio, hemos pretendido que esta sea, fundamentalmente, clínica y práctica. Es decir, que el lector pueda sacar conclusiones prácticas respecto a qué psicofármacos usaría ante las diversas patologías psiquiátricas que puedan presentarse en las gestantes. Solamente nos hemos permitido extendernos más, desde un marco teórico, en los capítulos que se refieren a los aspectos «éticos» y «legales» de los psicofármacos (véase capítulos 12 y 13). Como ya se indicó en la introducción, ambos han sido desarrollados por especialistas en la materia. Creemos que pueden aportar al lector aspectos que, comúnmente, no suelen ser fácilmente accesibles en la materia que nos ocupa y que, al menos a nosotros, nos han resultado interesantes.

Por otro lado, y en relación con aspectos concretos del trabajo, queremos señalar el impacto que nos ha causado el reciente trabajo de Viguera et al. (2007) sobre el tratamiento del TAB en el embarazo, hasta el punto de que hemos modificado las recomendaciones de la guía NICE para adaptarlas al mismo (véase capítulo 16). De acuerdo a sus resultados, estos autores concluyen que en las mujeres afectas de TAB, con recurrencias graves y frecuentes, el tratamiento con un eutimizante durante el embarazo podría ser la estrategia más prudente, habida cuenta la alta tasa de recaídas de esta patología en el embarazo y el riesgo relativo de los tratamientos eutimizantes sobre el feto. En otras palabras, frente a la tendencia habitual de aconsejar la suspensión



del tratamiento en cuanto se conoce el embarazo de la paciente, se empieza a aconsejar la conveniencia de mantenerlo. Creemos que esto redundará en un cambio de actitud de los médicos, y ojalá los profesionales sepamos transmitirlo a la población general, para que también pueda existir un cambio de actitud en las pacientes, respecto al tratamiento del TAB en el embarazo. Y, también en relación con el TAB y su tratamiento en el embarazo, nos ha resultado interesante estudiar la relativa teratogenicidad del litio, respecto al cual, históricamente, se han sobrestimado sus riesgos (absolutos vs. relativos), especialmente en la anomalía de Ebstein (ver capítulo 6).

En síntesis, esperamos que el estudio pueda aportar aspectos muy prácticos a sus lectores, en un terreno en el cual resulta difícil mantenerse permanentemente actualizado. Hemos intentado exponer, aún a riesgo de equivocarnos, los conocimientos actuales sobre la cuestión. Es probable que, dentro de un breve plazo, muchos de los mismos estén obsoletos y haya que revisarlos de nuevo. En todo caso, este trabajo es fruto de la intención de unos cuantos clínicos, que trabajan a diario en Psiquiatría Ambulatoria, para mejorar las condiciones de su práctica clínica cotidiana. El interés y la necesaria crítica que muestren los colegas en el mismo, indicará hasta qué punto ha merecido la pena el esfuerzo y condicionará las actualizaciones futuras del estudio.



BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. García L, Cardona X, Cuesta L, Delgado L, Grau M, Lasheras MG, et al. Recomendaciones terapéuticas en el embarazo, el posparto y la lactancia. En: Recomendaciones Terapéuticas en los Trastornos Mentales. Comité de Consenso de Catalunya en Terapéutica de los Trastornos Mentales. 3.ª Ed. Barcelona: Ars Médica; 2005. p. 447-96.
3. Newport DJ, Fisher A, Graybeal S, Store Z. Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia. En: Tratado de psicofarmacología. Barcelona: Masson; 2006. p. 1237-77.
4. Viguera AC, Whitfield Th, Baldessarini RJ, Newport DJ, Stowe Z, Reminick A, et al. Risk of recurrence in women with bipolar disorder during pregnancy: Prospective study of mood stabilizer discontinuation. *Am J Psychiatry* 2007;164:1817-24.





Apéndice

- 21.** Equivalencias de nombres químicos y nombres comerciales de los psicofármacos
- 22.** Equivalencias entre nombres comerciales y nombres químicos de los psicofármacos

21. Equivalencias entre nombres químicos y nombres comerciales de los psicofármacos

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL
Alprazolam*	Trankimazin
Alprazolam retard	Trankimazin retard
Benzazepam	Tiadipona
Bromazepam	Lexatin
Botrizolam	Sintonal
Buspirona	Buspar
Clobazam	Noiafren
Clonazepam	Rivotril
Clorazepato dipotásico	Tranxilium
Clorazepato dipotásico y otros	Dorken
Clordiazepóxido	Huberplex, Omnalio
Clotiazepam	Distensan
Diazepam*	Valium, Stesolid
Diazepam y otros	Ansium, Aneuro, Complutine, Gobanal, Tepazepam, Pacium, Vincosedan
Difenhidramina	Soñodor
Doxilamina	Dormidina
Flunitrazepam	Rohipnol
Flurazepam	Dormodor
Halazepam	Alapryl
Hidroxizina	Atarax
Ketazolam	Sedotime, Marcen
Loprazolam	Somnovit
Lorazepam*	Orfidal, Idalprem, Donix, Sedicepam

continuación

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL
Lorazepam pivalato	Placinal
Lormetazepam*	Loramet, Noctamid
Midazolam	Dormicum
Passiflora y otros	Passiflorine
Pinazepam	Duna
Pregabalina	Lyrca
Quazepam	Quiedorm
Triazolam	Halcion
Valeriana	Liverasey, Valerianas Bie, Iquinosa y Farmaya, Ansokey, Valdispert
Zolpidem*	Stilnox, Dalparan
Zopiclona	Datolan, Limovan, Zopicalma, Siaten

* Existen genéricos.

Fármacos antidepresivos

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL
Amitriptilina	Tryptizol, Deprelio
Amitriptilina/Medazepam	Nobritol
Amitriptilina/Perfenazina	Mutabase
Bupropión	Elontril
Citalopram*	Prisdal, Seropram, Genprol, Relapaz
Clomipramina	Anafranil
Clomipramina inyectable	Anafranil inyectable
Dosulepina	Prothiaden
Doxepina	Sinequan
Duloxetina	Xeristar, Cymbalta
Escitalopram	Esertia, Cipralex
Fluoxetina*	Prozac, Adofen, Reneuron, Nodepe
Fluoxetina semanal	Prozac, Adofen semanal
Fluvoxamina*	Dumirox
Hipérico*	Quetzal, Animic, Perika, Vitalium, Hyneurin
Hipérico y otros	Yalufor sedante
Imipramina	Tofranil
Imipramina pamoato	Tofranil pamoato
Maprotilina	Ludomil
Melitraceno/Flupentixol	Deanxit
Mianserina	Lantanon
Mirtazapina*	Rexer, Vastat, Afloyan
Moclobemida	Manerix
Nortriptilina	Paxitibi, Norfenazin, Deprelio
Nortriptilina y otros	Tropargal
Paroxetina*	Seroxat, Casbol, Xetin, Frosinor, Motivan
Reboxetina	Norebox, Irenor
Sertralina*	Aremis, Besitran, Altisben, Depesert
Tranilcipromina	Parnate
Trazodona	Deprax
Trimipramina	Surmontil
L-5-OH-Triptofano (Oxitriptán)	Cincofarm
Venlafaxina*	Vandral, Dobupal
Venlafaxina retard	Vandral y Dobupal retard

* Existen genéricos.

Fármacos antipsicóticos

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL
Amisulprida*	Solian
Aripiprazol	Abilify
Clorpromazina	Largactil
Clorpromazina inyectable	Largactil inyectable
Clotiapina	Etumina
Clozapina	Leponex
Flufenazina decanoato	Modecate
Haloperidol*	Haloperidol
Haloperidol inyectable	Haloperidol inyectable
Levomepromazina	Sinogan
Levomepromazina inyectable	Sinogan inyectable
Olanzapina	Zyprexa
Olanzapina inyectable	Zyprexa inyectable
Perfenazina	Decentan
Perfenazina/amitriptilina	Mutabase
Periciacina	Nemactil
Pimozida	Orap, orap fuerte
Pipotiazina	Lonseren
Quetiapina*	Seroquel
Risperidona*	Risperdal, diaforin, arketil
Risperidona inyectable	Risperdal consta
Sertindol	Serdolect
Trifluoperazina	Eskazine
Ziprasidona	Zeldox
Ziprasidona inyectable	Zeldox inyectable
Zuclopentixol	Clopixol
Zuclopentixol depot	Clopixol Depot
Zuclopentixol acufase	Clopixol Acufase
* Existen genéricos.	

Fármacos eutimizantes

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL
Carbamazepina*	Tegretol
Lamotrigina*	Labileno, Lamictal, Crisomet
Lítio	Plenur
Valproato sódico	Depakine, Milzone
Valpromida	Depamide
* Existen genéricos.	

Fármacos usados en drogodependencias

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL
Acamprosato	Zulex, Campral
Buprenorfina	Buprex, Transtec, Subutex
Bupropión	Zyntabac, Quomen
Carbimida	Colme
Clometiazol	Distraneurine
Clonidina	Catapresan
Disulfiram	Antabus
Flumazenil	Anexate
Metadona	Metasedin
Naloxona	Naloxone
Naltrexona	Antaxone, Celupan, Revia
Nicotina	Nicotinell, Nicorette, Niquetin, Nicomax
Tiamina	Benerva
Tiaprida	Tiaprizal
Vareniclina	Champix

Miscelánea psicofarmacológica

NOMBRE QUÍMICO	NOMBRE COMERCIAL
Amantadina*	Amantadinas Level, Juventus y Llorente
Biperideno	Akineton
Bromocriptina	Parlodel
Cafeína	Durvitan
Cianocobalamina	Optovite B12, Reticulogen fortificado, Cromatonbic B12
Ciproheptadina	Klarivitina, Periactin, Viternun
Ciproheptadina y otros	Stolina, Pranzo, Covitasa B12, Dynamogen
Ciproterona	Androcur
Citicolina	Somazina, Sauran, Numatol
Dihidroergocristina-Piracetam	Diemil
Dihidroergotamina	Dihydergot
Heptaminol-Deanol	Denubil
Gabapentina*	Neurontin, Equipax, Gabatur
Metilfenidato	Rubifen
Metilfenidato liberación prolongada	Concerta
Oxcarbazepina*	Trileptal, Epilexter
Piracetam	Ciclofalina, Nootropil
Pirisudanol	Mentis
Prociclidina	Kemadren
Propranolol	Sumial
Selegilina*	Plurimen
Sulbutiamina	Arcalion, Surmenalit
Tetrazepam	Myolastan
Topiramato*	Topamax, Topibrain
Trihexifenidilo	Artane

* Existen genéricos.

22. Equivalencias entre nombres comerciales y nombres químicos de los psicofármacos

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO
Alapryl	Halazepam
Aneurol	Diazepam y otros
Ansikey	Valeriana
Ansium	Diazepam y otros
Atarax	Hidroxizina
Buspar	Buspirona
Complutine	Diazepam y otros
Dalparan	Zolpidem
Datolan	Zopiclona
Distensan	Clotiazepam
Donix	Lorazepam
Dorken	Clorazepato dipotásico y otros
Dormicum	Midazolam
Dormidina	Doxilamina
Dormodor	Flurazepam
Duna	Pinazepam
Gobanal	Diazepam y otros
Halcion	Triazolam
Huberplex	Clordiazepóxido
Idalprem	Lorazepam
Lexatin	Bromazepam
Limovan	Zopiclona

continuación

Fármacos ansiolíticos e hipnóticos

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO
Marcen	Ketazolam
Noctamid	Lormetazepam
Noiafren	Clobazam
Omnalio	Clordiazepóxido
Orfidal	Lorazepam
Pacium	Diazepam y otros
Passiflorine	Passiflora y otros
Placinoral	Lorazepam pivalato
Quiedorm	Quazepam
Rivotril	Clonazepam
Rohipnol	Flunitrazepam
Sedizepam	Lorazepam
Sedotime	Ketazolam
Siaten	Zopiclona
Sintonal	Botrizolam
Somnovit	Loprazolam
Soñodor	Difenhidramina
Stesolid	Diazepam
Stilnox	Zolpidem
Tepazepam	Diazepam y otros
Tiadipona	Bentazepam
Trankimazin	Alprazolam
Trankimazin retard	Alprazolam retard
Tranxilium	Clorazepato dipotásico
Valdispert	Valeriana
Valerianas Bie, Iquinosa y Farmaya	Valeriana
Valium	Diazepam
Vincosedan	Diazepam y otros
Zopicalma	Zopiclona
Liverasey	Valeriana
Loramet	Lormetazepam
Lyrica	Pregabalina

Fármacos antidepresivos

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO
Adofen	Fluoxetina
Adofen semanal	Fluoxetina semanal
Afloyan	Mirtazapina
Altisben	Sertralina
Anafranil	Clomipramina
Anafranil inyectable	Clomipramina inyectable
Animic	Hipérico
Aremis	Sertralina
Besitran	Sertralina
Casbol	Paroxetina
Cincofarm	L-5-OH-Triptofano (Oxitriptán)
Cipralex	Escitalopram
Cymbalta	Duloxetina
Deanxit	Melitraceno/Flupentixol
Depesert	Sertralina
Deprax	Trazodona
Deprelío	Amitriptilina
Dobupal	Venlafaxina
Dobupal retard	Venlafaxina retard
Dumirox	Fluvoxamina
Elontril	Bupropión
Esertia	Escitalopram
Frosinor	Paroxetina
Genprol	Citalopram
Hyneurin	Hipérico
Irenor	Reboxetina
Lantanon	Mianserina
Ludiomil	Maprotilina
Manerix	Moclobemida
Motivan	Paroxetina

continuación

Fármacos antidepresivos

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO
Mutabase	Amitriptilina/Perfenazina
Nobritol	Amitriptilina/Medazepam
Nodepe	Fluoxetina
Norebox	Reboxetina
Norfenazin	Nortriptilina
Parnate	Tranilcipromina
Paxitibi	Nortriptilina
Perika	Hipérico
Prisdal	Citalopram
Prothiaden	Dosulepina
Prozac semanal	Fluoxetina semanal
Prozac	Fluoxetina
Quetzal	Hipérico
Relapaz	Citalopram
Reneuron	Fluoxetina
Rexer	Mirtazapina
Seropram	Citalopram
Seroxat	Paroxetina
Sinequan	Doxepina
Surmontil	Trimipramina
Tofranil	Imipramina
Tofranil pamoato	Imipramina pamoato
Tropargal	Nortriptilina y otros
Tryptizol	Amitriptilina
Vandral retard	Venlafaxina retard
Vandral	Venlafaxina
Vastat	Mirtazapina
Vitalium	Hipérico
Xeristar	Duloxetina
Xetin	Paroxetina
Yalufor sedante	Hipérico y otros

Fármacos antipsicóticos

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO
Abilify	Aripiprazol
Arketil	Risperidona
Clopixol	Zuclopentixol
Clopixol acufase	Zuclopentixol acufase
Clopixol depot	Zuclopentixol depot
Decentan	Perfenazina
Diaforin	Risperidona
Digton	Sulpirida
Dogmatil	Sulpirida
Eskazine	Trifluoperazina
Etumina	Clotiapina
Guastil	Sulpirida
Haloperidol inyectable	Haloperidol inyectable
Haloperidol	Haloperidol
Largactil	Clorpromazina
Largactil inyectable	Clorpromazina inyectable
Leponex	Clozapina
Levopride	Sulpirida
Lonseren	Pipotiazina
Modecate	Flufenazina decanoato
Nemactil	Periciacina
Orap	Pimozida
Orap fuerte	Pimozida
Risperdal	Risperidona
Risperdal consta	Risperidona inyectable
Serdolact	Sertindol
Seroquel	Quetiapina
Sinogan	Levomepromazina
Sinogan inyectable	Levomepromazina inyectable
Solian	Amisulprida
Tepavil	Sulpirida
Zeldox	Ziprasidona
Zeldox inyectable	Ziprasidona inyectable
Zyprexa	Olanzapina
Zyprexa inyectable	Olanzapina inyectable

Fármacos eutimizantes

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO
Crisomet	Lamotrigina
Depakine	Valproato sódico
Depamide	Valpromida
Labileno	Lamotrigina
Lamictal	Lamotrigina
Milzone	Valproato sódico
Plenur	Litio
Tegretol	Carbamazepina

Fármacos usados en drogodependencias

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO
Anexate	Flumazenil
Antabus	Disulfiram
Antaxone	Naltrexona
Benerva	Tiamina
Buprex	Buprenorfina
Campral	Acamprosato
Catapresan	Clonidina
Celupan	Naltrexona
Colme	Carbimida
Champix	Vareniclina
Distraneurine	Clometiazol
Metasedin	Metadona
Naloxona	Naloxona
Nicomax	Nicotina
Nicorette	Nicotina
Nicotinell	Nicotina
Niquetin	Nicotina
Quomen	Bupropión
Revia	Naltrexona
Subutex	Buprenorfina
Tiaprizal	Tiaprida
Transtec	Buprenorfina
Zulex	Acamprosato
Zyntabac	Bupropión

Miscelánea psicofarmacológica

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO
Akineton	Biperideno
Amantadina Level, Amantadina Juventus y Amantadina Llorente	Amantadina
Androcur	Ciproterona
Arcalion	Sulbutiamina
Artane	Trihexifenidilo
Ciclofalina	Piracetam
Concerta	Metilfenidato liberación prolongada
Covitasa B12	Ciproheptadina y otros
Cromatombic B-12	Cianocobalamina
Denubil	Heptaminol-Deanol
Diemil	Dihidroergocristina-Piracetam
Dihydergot	Dihidroergotamina
Dynamogen	Ciproheptadina y otros
Durvitan	Cafeína
Equipax	Gabapentina
Epilexter	Oxcarbazepina
Gabatur	Gabapentina
Kemadren	Prociclidina
Klarivitina	Ciproheptadina
Mentis	Pirisudanol
Myolastan	Tetrazepam
Neurontin	Gabapentina
Nootropil	Piracetam
Numatol	Citicolina
Optovite B-12	Cianocobalamina
Parlodel	Bromocriptina
Periactin	Ciproheptadina
Plurimen	Selegilina
Pranzo	Ciproheptadina y otros
Reticulogen fortificado	Cianocobalamina
Rubifen	Metilfenidato

continuación

Miscelánea psicofarmacológica

NOMBRE COMERCIAL	NOMBRE QUÍMICO
Sauran	Citicolina
Somazina	Citicolina
Stolina	Ciproheptadina y otros
Sumial	Propranolol
Surmenalit	Sulbutiamina
Topamax	Topiramato
Topibrain	Topiramato
Trileptal	Oxcarbazepina
Viternun	Ciproheptadina

