

**SEGURIDAD DE LOS ANTIPSICÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO EN
PACIENTES CON PSICOSIS. REVISIÓN SISTEMÁTICA**

Autor

Angélica María Pérez Camacho, MD

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud
Departamento de Postgrados
Bogotá, D.C., 30 de Noviembre de 2012

UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
Facultad de Medicina
Departamento de postgrados

**Seguridad de los antipsicóticos durante el embarazo en pacientes con Psicosis. Revisión
sistemática**

Autor

Angélica María Pérez Camacho, MD

Trabajo de grado para optar por el título de especialista en Psiquiatría

Alexie Vallejo Silva, MD. Asesor temático

Lina Morón Duarte, MD. Asesora Metodológica

Bogotá DC., 30 de noviembre de 2012

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

TABLA DE CONTENIDO

1. Introducción	11
2. Marco Teórico	12
3. Justificación	18
4. Planteamiento del problema	23
4.1 Pregunta de investigación	24
5. Objetivos	25
5.1 Objetivo General	25
5.2 Objetivos Específicos	25
6. Metodología	25
6.1 Tipo y diseño del estudio	25
6.2 Tipo de estudio	25
6.2.1 Tipo de estudios incluidos	26
6.2.2 Tipo de participantes	26
6.3 Métodos de búsqueda para la identificación de los artículos	26
6.3.1 Términos de búsqueda utilizados	26
6.3.1.1 Búsquedas electrónicas	26
6.3.1.2 Fuentes de información	26
6.3.1.3 Herramientas adicionales para la búsqueda	26
6.3.1.4 Búsqueda de la literatura gris	27
6.4 Recolección de la información y análisis de resultados	27
6.4.1 Selección de estudios	27
6.4.2 Extracción de datos	27
6.4.3 Tipo de intervención	27
6.4.4 Tipo de medida y resultado	27
6.4.5 Criterios de selección	27
6.4.5.1 Criterios de inclusión	28
6.4.5.2 Criterios de exclusión	28
6.4.6 Control de sesgos	28
6.4.7 Plan de análisis	28
6.4.8 Evaluación de niveles de evidencia	32
6.5 Consideraciones éticas	32
6.6 Conflicto de interés	33

7. Resultados	33
7.1 Características de los estudios incluidos	37
7.2 Seguridad de los antipsicóticos en el embarazo en pacientes con síntomas psicóticos	37
7.2.1 Efectos adversos	37
7.2.2 Malformaciones fetales	39
7.3 Antipsicóticos de elección durante la gestación en pacientes con síntomas psicóticos	39
7.4 Efectos adversos más comunes relacionados con el uso de antipsicótico	40
7.5 Otros factores asociados a efectos negativos en el embarazo que pueden estar asociados al uso de antipsicóticos	40
7.6 Factores de confusión	41
8. Discusión	41
9. Conclusiones	43
10. Recomendaciones	43
11. Cronograma	44
12. Presupuesto	45
13. Bibliografía	46

<i>Figura 1. Flujograma búsqueda de estudios.....</i>	<i>33</i>
<i>Tabla 1. Clasificación de riesgo fetal según FDA.....</i>	<i>17</i>
<i>Tabla 2. Clasificación de antipsicóticos según FDA.....</i>	<i>20</i>
<i>Tabla 3. Estudios Incluidos.</i>	<i>29-31</i>
<i>Tabla 4. Grados de recomendación</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 5. Niveles de evidencia.</i>	<i>32</i>
<i>Tabla 6. Resumen de estudios incluidos</i>	<i>34-35</i>
<i>Tabla 7. Clasificación de evaluación.....</i>	<i>35-36</i>
<i>Tabla 8. Escala Newcastle-Ottawa</i>	<i>36</i>
<i>Tabla 9. Efectos adversos más comunes por el uso de antipsicóticos en el embarazo</i>	<i>40</i>
<i>Anexo 1. Estudios excluidos.</i>	<i>49</i>
<i>Anexo 2. Escala (NOS) Newcastle-Ottawa.</i>	<i>53</i>

Resumen

Introducción: Enfermedades mentales de tipo psicótico en gestantes se han asociado con mayor número de resultados negativos. Los síntomas psicóticos durante el embarazo se presentan aproximadamente 7.1 por 100.000 casos. Dentro de las consecuencias se incluye mayor riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer, alteraciones placentarias, malformaciones congénitas de predominio cardiovascular y mayor tasa de muertes perinatales. Como abordaje terapéutico son frecuentes los antipsicóticos de primera generación, aceptados como seguros pero en menor grado se han considerados los antipsicóticos de segunda generación pues ha sido escasamente evaluada su seguridad durante la gestación. Aún existe controversia sobre los potenciales efectos secundarios de algunos antipsicóticos dado los resultados contradictorios. **Métodos:** Revisión sistemática de la literatura de artículos que proporcionaron mejor evidencia para determinar cuáles antipsicóticos de elección durante la gestación en pacientes con esquizofrenia de acuerdo a su perfil de seguridad. Se evaluó calidad metodológica reconociendo particularidades y resultados de los estudios incluidos. **Resultados:** De 39 estudios seleccionados, cinco fueron incluidos en esta revisión, clasificándose como nivel de evidencia IIa y evaluados según su calidad metodológica con escala NOS. Se evaluó paso placentario de antipsicóticos, malformaciones fetales, complicaciones obstétricas como parto pretérmino, bajo y alto peso fetal, complicaciones respiratorias, diabetes gestacional, aborto espontáneo, entre otros. **Discusión:** Se debe sopesar el riesgo-beneficio, la significancia estadística, la significancia clínica y las particularidades de las pacientes a tratar. **Conclusión:** Los estudios analizados evaluaron diferentes medicamentos antipsicóticos, dificultando consolidación de información en especial en conclusiones solidas ante algunas premisas como fármacos de elección.

Palabras clave: antipsicóticos, embarazo, esquizofrenia, agentes antipsicóticos

Abstract

Introduction: Mental illness in pregnant psychosis has been associated with more negative outcomes. Psychotic symptoms in pregnancy are approximately 7.1 per 100,000 cases. Among the consequences include increased risk of preterm delivery, low birth weight, placental abnormalities, cardiovascular malformations and higher prevalence rate of perinatal deaths. As frequent therapeutic approach are first generation antipsychotics, accepted as safe but to a lesser extent have considered second-generation antipsychotics has been poorly evaluated for their safety during pregnancy. There is still controversy about the potential side effects of some antipsychotics given conflicting results. **Methods:** A systematic literature review of articles that provide better evidence to determine which antipsychotics of choice during pregnancy in patients with schizophrenia according to its safety profile. Were assessed methodological quality and special recognition results of the included studies. **Results:** To 39 studies selected, five were included in this review, ranking as evidence level IIa and assessed methodological quality NOS segment. Were assessed antipsychotic placental, fetal malformations, obstetric complications such as preterm delivery, low and high fetal weight, respiratory complications, gestational diabetes, spontaneous abortion, among others. **Discussion:** They must weigh the risk-benefit analysis, the statistical significance, the clinical significance and characteristics of the patients treated. **Conclusion:** The analyzed studies evaluated different antipsychotic medications, making consolidation of information especially on sound conclusions to some premises as drugs of choice.

Keywords: antipsychotics, pregnancy, schizophrenia, antipsychotic agents

1. Introducción

Los síntomas psicóticos hacen parte de ciertos trastornos psiquiátricos, estos se caracterizan por que comprometen la percepción del individuo, sus pensamientos, el afecto y el comportamiento. La esquizofrenia es el trastorno psicótico más común y la incidencia general reportada en estudios epidemiológicos es de 0.11 por 1000 y durante el embarazo es de aproximadamente 7.1 por 100.000 casos¹. Típicamente, la esquizofrenia puede estar precedida por periodos prodrómicos que se caracterizan por disfunciones personales incluyendo problemas de memoria y comunicación, compromiso del afecto, ideas y conductas bizarras, compromiso del autocuidado y reducido interés y motivación por las actividades diarias. Durante la gestación son altas las tasas de recaídas así como las conductas impulsivas que generan riesgos tanto para la madre y como para el feto¹.

Los hallazgos sobre la influencia de los síntomas psicóticos en los resultados del embarazo han sido contradictorios. Las mujeres con enfermedad mental asociada a psicosis tienden a tener mayor número de embarazos no planeados² y además, en estas gestantes, existe una mayor tasa de tabaquismo, consumo de alcohol y sustancias psicoactivas lo cual ha sido fuertemente asociado con recién nacidos con bajo peso al nacer, partos pretérmino, y muerte perinatal. Se han encontrado también, incrementos en el riesgo de mortinatos y niños pequeños para la edad gestacional². En general, las mujeres gestantes con trastornos mentales y en mayor grado las que presentan sintomatología psicótica tienen alto riesgo de pobres resultados obstétricos y la etiología es de orden multifactorial².

En el abordaje terapéutico de los síntomas psicóticos en estas gestantes son frecuentes los antipsicóticos de primera generación³. Estos medicamentos son aceptados como seguros; en menor grado se han considerados los antipsicóticos de segunda generación ya que ha sido escasamente evaluada su seguridad durante la gestación³. Aún existe controversia sobre los potenciales efectos secundarios de algunos antipsicóticos dado los resultados contradictorios. En la práctica clínica en general, estas drogas deben ser administradas primando el principio clínico de riesgo-beneficio tanto para la madre como para su hijo.

La presente investigación tiene como fundamento consolidar información sobre los resultados obstétricos de las gestantes expuestas a antipsicóticos durante la gestación.

2. Marco Teórico

El embarazo es un periodo de la etapa de la vida de la mujer que implica una gran variedad de cambios tanto a nivel físico como mental. Durante este periodo la mujer experimenta un sinnúmero de cambios en su organismo, que la enfrentan a la necesidad de adaptarse a ellos para poder llevar el embarazo a un término adecuado. Estos cambios que ocurren en el embarazo pueden precipitar la aparición de síntomas de enfermedades nuevas o generar recaídas de enfermedades preexistentes. Este es el caso de las enfermedades mentales, las cuales pueden tener su manifestación inicial durante esta etapa o presentar exacerbación de su sintomatología con altas tasas de morbilidad y mortalidad⁴.

Con la aparición de los psicofármacos, el curso y manejo de la enfermedad mental ha cambiado de forma dramática. Esto ha generado una disminución de las personas institucionalizadas pero también ha llevado a que las mujeres con enfermedad mental tengan un aumento en el número de embarazos⁵. Los niveles séricos de prolactina pueden afectarse lo cual puede interferir con el estado reproductivo aumentando la fertilidad y alterando el mecanismo de acción de algunos anticonceptivos disminuyendo su efectividad. Algunos antipsicóticos pueden aumentar el riesgo de malformaciones congénitas y otros efectos tóxicos en el neonato como depresión respiratoria o efectos extrapiramidales⁵.

El uso de medicamentos durante el embarazo es un tema muy controversial. Por tal motivo a la hora de indicar la toma de cualquier medicación es imprescindible tener en cuenta su potencial efecto en el desarrollo del feto en crecimiento y sus efectos a largo plazo⁵. Asimismo, es de igual importancia tener presentes los posibles efectos de la enfermedad en el desarrollo del embarazo. Las mujeres embarazadas con enfermedad mental, especialmente trastornos asociados a síntomas psicóticos, quienes suspenden la medicación antipsicótica experimentan más frecuentemente recaídas. Esto podría conllevar riesgos para el bebé y sobrepasar los riesgos asociados a los mismos antipsicóticos⁶.

Durante la gestación, los síntomas mentales son comunes y aproximadamente una de dos mujeres experimentarán ansiedad y síntomas depresivos en algún momento de esta etapa. El manejo prenatal de mujeres con psicosis es un desafío para los obstetras y para los servicios de salud mental ya que tanto la enfermedad como los medicamentos portan riesgos significativos para el embarazo⁷. Todas las mujeres deberían ser interrogadas sobre antecedentes de enfermedad mental, si han tenido tratamiento previo indicado por el psiquiatra y si ellas tienen algún familiar con historia de enfermedad mental asociada al embarazo o el parto. Algunas mujeres son aconsejadas sobre

suspender o reducir la dosis de medicamentos pero esto incrementa significativamente los riesgos de recaídas⁷.

Las mujeres gestantes con enfermedad mental que hayan presentado síntomas psicóticos frecuentemente son tratadas con fármacos antipsicóticos⁸. La mayoría de malformaciones se deben a alteraciones durante el periodo de embriogénesis el cual se da durante el primer trimestre del embarazo. Los efectos de estos medicamentos pueden ser directos alterando la circulación y el funcionamiento placentario generando alteraciones en el desarrollo del bebé. También pueden ser indirectos los efectos en la madre como lo son la sedación, la interferencia con el cuidado del embarazo, hiporexia y por ende la mala alimentación. A pesar de la limitada evidencia sobre la seguridad y eficacia de los medicamentos antipsicóticos, estos son prescritos para mujeres embarazadas con psicosis⁸.

Por muchos años se ha discutido ampliamente sobre la pertinencia de iniciar, continuar, suspender o posponer la medicación antipsicótica para el tratamiento de algunas enfermedades mentales. Todos los medicamentos psicotrópicos difunden fácilmente a través de la placenta debido a su relativo bajo peso molecular y propiedades lipofílicas o lipofobias⁹. Los estudios acerca de los efectos de medicamentos antipsicóticos son limitados, debido a que existen pocos estudios prospectivos controlados y la mayoría de los datos se obtienen de reportes de caso los cuales brindan una evaluación retrospectiva del uso de este tipo de medicación. A esto se le suma la gran dificultad para evaluar el riesgo de teratogenicidad y el neurodesarrollo por la gran cantidad de factores de confusión que se presentan en estas pacientes.

Los diferentes modos de acción así como las diferencias en biodisponibilidad al cerebro fetal resultan en diferentes efectos en el feto y en niños que son lactados. El hecho de que aproximadamente un tercio de las mujeres embarazadas tome drogas psicotrópicas al menos una vez durante el embarazo hace relevante los efectos de estos medicamentos en el feto⁹. La inmadurez del sistema microsomal del hígado fetal, resulta en una lenta biotransformación de los medicamentos a componentes menos activos. Además, una incompleta barrera hematoencefálica fetal incrementa las concentraciones en el sistema nervioso fetal de muchos medicamentos⁹.

Enfermedad mental en el embarazo

Las enfermedades mentales de tipo psicótico se han asociado con un mayor número de resultados negativos en pacientes embarazadas. Las consecuencias de este tipo de patologías incluyen un

mayor riesgo de parto pretérmino, bajo peso al nacer, alteraciones placentarias, malformaciones congénitas de predominio cardiovascular y una mayor tasa de muertes perinatales. De igual manera estas pacientes presentan mayores dificultades durante el parto con el consecuente requerimiento de intervenciones durante el mismo como lo es la necesidad de inducción del parto o cesárea. Este riesgo aumentado se asocia a algunos comportamientos de riesgo como negación del embarazo, dificultades en identificar el inicio del trabajo de parto, intentos de suicidio e incluso casos de automutilación.

Esquizofrenia en el embarazo

La esquizofrenia es un término usado para describir un trastorno psiquiátrico que altera varias esferas mentales, entre estas la esfera afectiva, percepción, pensamiento y conducta¹⁰. Los episodios agudos están caracterizados por disturbios en la manera en que el mundo es experimentado e interpretado y son frecuentemente precedidos por periodos prodrómicos¹⁰. Las principales manifestaciones incluyen alucinaciones, ideación delirante, compromiso afectivo con las consecuentes alteraciones del comportamiento. Una de cuatro mujeres con diagnóstico de esquizofrenia que presentan episodios de crisis se recuperará y permanecerán bien en el largo plazo, pero las mujeres gestantes con esquizofrenia tienen mayor pérdida de embarazos y más complicaciones obstétricas que las mujeres de la población general.

El término psicosis es utilizado para describir desordenes mentales con alucinaciones, alteraciones del pensamiento (ideas delirantes) o severas anormalidades del comportamiento¹⁰. Las alucinaciones se definen como percepciones que suceden en la ausencia de un estímulo correspondiente. Las dos principales causas de psicosis son la esquizofrenia y los trastornos afectivos que cursan con síntomas psicóticos incluyendo el trastorno bipolar, el trastorno esquizoafectivo y la depresión mayor con psicosis. Algunos estudios han encontrado que cerca del 80% de los adultos con diagnóstico de esquizofrenia han tenido problemas persistentes en el funcionamiento social aunque no todos fueron severos. El mejor predictor de la pobre evolución a largo plazo fue el pobre funcionamiento en los tres primeros años tras el diagnóstico¹⁰.

La fertilidad entre mujeres que sufren de esquizofrenia y otras formas severas de enfermedad mental ha incrementado desde la desinstitucionalización. McNeil *et al.*, encontraron que en aquellas mujeres con historia de enfermedad mental durante el embarazo era más frecuente que los síntomas empeoraran¹¹. Infortunadamente, los embarazos no planeados y no deseados son más frecuentes en

mujeres con trastornos mentales persistentes. Esto puede conducir a inicios tardíos del control prenatal y a comportamientos poco sanos como el consumo de alcohol o uso de drogas psicoactivas que pueden ser evitados si la mujer es consciente de su estado¹¹.

Otros trastornos psiquiátricos específicos durante el embarazo

Trastorno de ansiedad

Cerca de una de cada diez mujeres sufrirán trastorno de ansiedad durante el embarazo. Los trastornos más comunes son el trastorno de ansiedad generalizado, el trastorno de pánico, el trastorno fóbico y trastorno obsesivo compulsivo. El tratamiento preferido para estas condiciones es la terapia cognitiva conductual la cual puede ser llevada a cabo en un nivel primario de atención. Por otro lado, el trastorno de pánico se manifiesta por ataques de pánico que surgen en ausencia de factores precipitantes obvios y pueden presentarse diversos episodios en un día mientras las fobias son caracterizadas por un miedo mórbido a estímulos específicos. La más común de ellas es la agorafobia, cuyas formas más severas se presentan en mujeres sin adecuado control prenatal. El trastorno obsesivo compulsivo afecta a una de cada 50 mujeres de edad fértil y parece presentar un leve aumento en la incidencia durante el embarazo. Este es caracterizado por un miedo irracional a alguna situación lo cual genera niveles de ansiedad¹².

Trastornos depresivos

El trastorno depresivo es el trastorno psiquiátrico más común y afecta a una de cada cinco mujeres durante el curso de la vida y a una de cada diez mujeres durante el embarazo. En tan común durante el embarazo como en el postparto. Se caracteriza por un ánimo bajo, disminución del interés o el disfrute de las cosas, astenia y adinamia. Durante el embarazo, algunos de estos síntomas pueden pasar inadvertidos por la condición misma de la gestación, siendo complejo el diagnóstico durante esta etapa. La gran mayoría de las mujeres con trastorno depresivo pueden ser tratadas en cuidado primario a menudo con el apoyo de un rápido acceso al servicio de salud mental¹².

Trastornos alimentarios

La bulimia nerviosa es caracterizada por intermitentes restricciones dietarías y atracones de comida que son ingeridas rápidamente con la experiencia subjetiva de pérdida de control. Algunos comportamientos para evitar ganar peso son comunes como inducir el vomito, uso de laxantes, uso de diuréticos, ejercicio excesivo y ocasionalmente uso de anfetaminas y supresores del apetito¹². Afecta a una de cada 100 mujeres y aunque se preocupan por su peso y su figura, la mayoría de estas mujeres están cerca de su peso biológico ideal. En contraste, la anorexia nerviosa se caracteriza por mantener un peso corporal menor al 85% del ideal con consecuentes efectos como amenorrea. Estas mujeres tienen un marcado temor al sobrepeso o fobia al peso corporal normal¹². Es menos común que la bulimia nerviosa y tiene una prevalencia de menos de una en 200 mujeres las cuales tienen alto riesgo de aborto espontáneo, parto prematuro o parto instrumentado. El retardo de crecimiento intrauterino y el bajo peso para la edad gestacional está asociado con una sostenida restricción dietaria y pobre ganancia de peso materno¹².

Trastorno afectivo bipolar

El trastorno afectivo bipolar se caracteriza por recurrentes episodios agudos de severos cambios en el estado de ánimo que involucran depresión, manía o estados afectivos con rápida alternancia de manía y depresión. Esta fuertemente asociada con psicosis postparto la cual se desarrolla en una en 500 mujeres. Aquellas que tienen una fuerte historia familiar de trastorno afectivo bipolar o psicosis postparto tienen mayor riesgo¹². Los medicamentos usados para prevenir episodios de trastorno afectivo bipolar tienen alto riesgo de producir toxicidad especialmente durante el primer trimestre de la embriogénesis. Las mujeres con una historia familiar de trastorno afectivo bipolar y psicosis postparto deberían ser referidas al servicio de salud mental para valoración¹².

Uso de antipsicóticos durante el embarazo

Los antipsicóticos son medicamentos ampliamente utilizados en psiquiatría. En mujeres gestantes, aproximadamente una de cada tres es medicada con estos fármacos. Sin embargo, estudios en animales han revelado evidencias de teratogenicidad o embrio/feto toxicidad. La toxicidad incluye malformaciones esqueléticas, defectos del sistema nervioso central, anormalidades cardíacas, retardo en el crecimiento y muerte fetal. Numerosos estudios han indicado que los fármacos

antipsicóticos difunden rápidamente a través de la placenta. Por lo tanto en el tratamiento de mujeres con esquizofrenia siempre debe tenerse en consideración los efectos de estos fármacos en el feto¹³.

Es importante tener en cuenta que la enfermedad mental no tratada en la madre gestante representa riesgos tanto para el feto como para la salud materna. Los efectos de los antipsicóticos durante la lactancia son en gran parte desconocidos. Sin embargo, el uso de clorpromazina ha sido asociado a letargo en niños lactados. Adicionalmente, la clozapina ha sido reportada por causar sedación, disminución de la succión, intranquilidad, irritabilidad, convulsiones e inestabilidad cardiovascular. También existe la posibilidad de aborto espontáneo, malformaciones estructurales, carcinogénesis, retardo del crecimiento intrauterino, entre otros¹³.

La dinámica de la absorción, disponibilidad y metabolismo de los medicamentos son importantes de tal manera que el uso de estos no produzca una exposición innecesaria para la paciente. Una práctica común es disminuir la dosis de los psicofármacos durante este periodo pensando en disminuir los efectos secundarios del mismo sobre el feto. Aunque, si se reduce demasiado la formulación, se puede llegar a una dosis subterapéutica que aumente el riesgo de recaída. Es importante tener en cuenta que durante el embarazo hay un aumento de la absorción gastrointestinal por disminución del vaciado gástrico y la motilidad intestinal. Asimismo, el aumento de la volemia con la consecuente disminución de la concentración plasmática de proteínas, aumenta la concentración en suero. Además, la vida media de los medicamentos disminuye debido a un aumento en el metabolismo hepático y a una mayor eliminación por aumento en la filtración glomerular renal.

Categoría	Definición	Ejemplo
A	Estudios controlados no muestran riesgo para el feto en el primer trimestre	Hierro en embarazo
B	No evidencia de riesgo en humanos	Acetaminofen
C	El riesgo no puede ser excluido. Los beneficios potenciales pueden superar los riesgos.	Aspirina, Haloperidol Clorpromazina

D	Evidencia positiva de riesgo. Los beneficios potenciales pueden superar los riesgos.	Litio, Tetraciclinas , Etanol
X	Contraindicado en embarazo. Riesgo fetal que supera cualquier beneficio.	Talidomina, Acido valproico

Tabla 1. Categoría de riesgo fetal por exposición a medicamentos según la administración de drogas y medicamentos de los Estados Unidos FDA.

Todos los medicamentos psicotrópicos difunden a través de la placenta al feto por su relativo bajo peso molecular y sus propiedades lipofílicas o lipofobicas¹⁴. La formación de los órganos tiene lugar dentro de las primeras doce semanas después de la concepción. A menudo el embarazo no es diagnosticado hasta la sexta u octava semana de gestación durante las cuales han ocurrido etapas críticas en el desarrollo de los órganos. Los teratógenos son agentes que interfieren con este proceso y producen malformaciones de diferente severidad¹⁴.

3. Justificación

Esta revisión confronta dos condiciones de enorme magnitud. Por un lado, una de las más interesantes y complejas condiciones fisiológicas del ser humano como es el embarazo. El cual corresponde al proceso de reproducción de la especie humana en la cual se dan cambios fisiológicos y anatómicos en la mujer para un adecuado desarrollo del nuevo ser. Por otro lado, una de las más difíciles patologías del mundo como es la enfermedad mental y la sintomatología psicótica. Los trastornos mentales han inquietado al hombre a través de miles de años y hoy en día, es foco de numerosas investigaciones tanto en el campo de la fisiopatología como el de la farmacología.

En las pacientes gestantes que padecen sintomatología psicótica confluyen entonces dos situaciones colosales y el impacto que genera la enfermedad durante la gestación es enorme. Se creía que el embarazo actuaba como factor protector frente a los episodios de crisis de las pacientes con enfermedad mental, particularmente ante los episodios psicóticos¹⁵. Pese a que la información al respecto es escasa, los estudios demuestran que esta creencia es errónea, comprobándose que el riesgo es igual o mayor debido a la frecuente suspensión de los fármacos durante este periodo. Esto supone una situación mucho más compleja y de difícil abordaje con altas tasas de morbilidad y mortalidad¹⁵.

Es importante resaltar la relevancia clínica de la enfermedad mental durante la gestación. Los efectos y las consecuencias de este tipo de enfermedades durante esta etapa pueden aumentar la morbilidad y pueden ser catastróficas. El deterioro de la calidad de vida de las maternas y la atención sobre su hijo se pueden ver comprometidas. El desempeño laboral y por ende la productividad de la mujer y su condición económica pueden afectarse en gran medida. Añadiendo complejidad a la situación falta enunciar el difícil manejo de los antipsicóticos debido a sus potenciales efectos secundarios como malformaciones congénitas, sedación e hipotensión los cuales deben ser considerados durante el embarazo¹⁶.

Aunado a los factores clínicos y farmacológicos es necesario enfatizar en dos aspectos importantes. Uno de ellos es el aspecto social de la enfermedad. Su afectación de las relaciones familiares, la relación madre-hijo, el autocuidado, la autoestima, la productividad laboral y las actividades cotidianas. El otro aspecto es el económico del sistema de salud el cual puede verse afectado por gran cantidad de factores como el aumento de la hospitalizaciones, la exacerbación de patologías preexistentes, consultas recurrentes a diversos servicios clínicos de consulta externa e incapacidades médicas, entre otros.

El obtener información útil sobre el uso de antipsicóticos durante el embarazo para un adecuado manejo de la enfermedad aportaría diversos beneficios. Desde lograr mejorar la adherencia al tratamiento en las gestantes afectadas, prevenir recaídas, mejorar su control clínico, hasta disminuir riesgos para el feto. También se plantea un potencial beneficio a los diferentes actores involucrados como las pacientes, sus hijos, sus familias, el sistema sanitario e incluso los profesionales de la salud. Por estos motivos, se considera pertinente y necesario ahondar en el tema de investigación planteado a fin de aportar conocimiento a una situación que afecta la calidad de vida de nuestras pacientes.

La mayoría de antipsicóticos atípicos incrementa el riesgo de complicaciones metabólicas durante la gestación¹⁷. Asimismo, se aumenta el riesgo de recién nacidos grandes para la edad gestacional y con un peso promedio significativamente mayor al nacimiento contra aquellos nacidos hijos de madres expuestas a antipsicóticos clásicos¹⁷. Adicionalmente, casi el doble de riesgo de diabetes gestacional ha sido informado y hasta el 40% de riesgo de cesárea entre las gestantes quienes estuvieron expuestas a antipsicóticos, mayoritariamente a las fenotiazinas en etapas tempranas del embarazo¹⁷.

TABLA 1. Listado de antipsicóticos según su factor de riesgo de teratogenia en el primer trimestre y de su riesgo en la lactancia (según la FDA).

Categorías de riesgo reproductivo de la FDA		Categorías de riesgo en la lactancia
B	C	
	Aripiprazol*	L3
	Clorpromazina	L3
Clozapina		L3
	Flufenazina	L3
	Flupentixol	-
	Haloperidol	L2
	Levomepromazina	L3
	Olanzapina*	L2
	Paliperidona*	-
	Perfenazina	-
	Pimozida	L4
Piperazina		-
	Quetiapina*	L4
	Sertindol*	-
	Risperidona*	L3
	Trifluoperazina	-
	Ziprasidona*	L4

L1: El más seguro; L2: Más seguro; L3: moderadamente seguro

L4:posiblemente peligroso;L5:contraindicado.

*Antipsicóticos atípicos.

Categoría A: estudios controlados en gestantes no han demostrado riesgo para el feto. Categoría B: en animales no han demostrado riesgo de malformaciones. No hay estudios controlados en gestantes. Se acepta su uso durante el embarazo. Categoría C: sin estudios en humanos ni animales o en animales han demostrado malformaciones. Estudios controlados en gestantes no han detectado casos. Categoría D: evidencia de riesgo fetal. En determinadas enfermedades los beneficios pueden superar los riesgos. Categoría x: evidencia de riesgo fetal. Los riesgos superan cualquier beneficio. Absolutamente contraindicados durante el embarazo.

Tabla 2. Clasificación de antipsicóticos según FDA (tomado de Ref. 15)

Antipsicóticos típicos

Debido a las dificultades en la realización de una adecuada investigación durante el periodo de gestación, los estudios realizados con este tipo de medicamentos se han realizado principalmente en mujeres embarazadas que requieren tratamiento para hiperémesis gravídica. Es por ello que estos fármacos se han administrado por períodos cortos y en muchos casos con dosis menores a las antipsicóticas, razón por la cual estos resultados deben ser analizados con cautela. Dichos estudios han demostrado conclusiones controversiales respecto al uso de fenotiazinas reportándose un riesgo del 4% de anomalías congénitas en un meta análisis realizado entre 1966 a 1995¹⁸. Asimismo, los estudios realizados con haloperidol han sido controversiales encontrándose riesgo de malformaciones en extremidades en algunos reportes de caso¹⁹ en contraposición a algunos estudios que no han encontrado un aumento en el riesgo de teratogenicidad²⁰.

Respecto a las alteraciones metabólicas los estudios realizados hasta el momento son muy limitados. De acuerdo al perfil farmacológico de este tipo de medicamentos, su uso en etapas tardías de gestación se ha relacionado con síntomas extrapiramidales hasta diez meses después del nacimiento²¹. También se ha reportado depresión neonatal, distrés respiratorio, convulsiones y agitación hasta los siete meses después del nacimiento²². El Congreso Americano de Ginecología y Obstetricia (ACOG) mantiene a los antipsicóticos típicos como el grupo de mayor seguridad durante el embarazo. Sin embargo, recomienda disminución hasta el mínimo necesario para el final del embarazo.

Antipsicóticos atípicos

Este grupo de medicamentos ha aumentado su popularidad debido a su menor frecuencia de efectos secundarios, mayor tolerabilidad y efecto en el manejo de síntomas negativos. A pesar de este aumento en su uso, los estudios durante el embarazo presentan las mismas dificultades descritas para la mayoría de medicamentos durante esta etapa. Por esta razón, no hay estudios sistematizados con olanzapina, risperidona, quetiapina o clozapina. Un estudio de 713 pacientes manejadas con risperidona no mostró un mayor riesgo teratogénico en las pacientes expuestas²³. Se han encontrado casos de cefalohematoma e hiperpigmentación de la piel con el uso de clozapina y se plantea un riesgo teórico de agranulocitosis en el recién nacido sin que este haya sido evidenciado estadísticamente.

Un estudio prospectivo de 23 mujeres expuestas a olanzapina y dos mujeres expuestas en un estudio retrospectivo, mostró aborto espontáneo en el 13%, parto pretérmino en el 5% y muerte fetal en el 5% de ellas²⁴. Por otra parte, las alteraciones metabólicas son uno de los principales tópicos a tener en cuenta con los antipsicóticos de segunda generación. En mujeres obesas se podría presentar un mayor riesgo de desarrollar alteraciones metabólicas en el recién nacido con un consecuente mayor peso para la edad gestacional²⁵. Estos bebés de mayor peso al nacimiento (independientemente de la causa), tienen más riesgo a futuro de desarrollar resistencia a la insulina y obesidad, con sus consecuentes alteraciones cardiovasculares en la vida adulta.

Recomendaciones en el tratamiento de trastornos psicóticos en el embarazo

Al enfrentarse ante el caso de mujeres con enfermedad mental en el transcurso de un embarazo, es importante como primera instancia tener una buena historia clínica. Se debe indagar sobre

medicamentos que previamente han tenido efectividad a lo largo de la enfermedad de la paciente y sobre el deseo o no de un embarazo. Se debe buscar factores precipitantes de crisis y curso habitual de la enfermedad para cada persona en particular. Igualmente identificar el posible riesgo de recaídas, comorbilidades y otros medicamentos tomados por la paciente. En un escenario ideal, la decisión sobre un embarazo debería ser tomada antes del mismo, pero lamentablemente esto no se da en la mayoría de los casos y así las cosas, las decisiones a tomar se tornan más difíciles.

Adicionalmente, para el manejo de este tipo de casos es recomendable tener un grupo multidisciplinario conformado por obstetras, psiquiatras, pediatras, trabajadoras sociales y médicos de atención primaria. Es importante buscar el apoyo en la familia de la paciente la cual vital en el tratamiento. Ante la presencia de un trastorno de este tipo, se debe evaluar las diferentes posibilidades de tratamiento disponibles, incluyendo las medidas no farmacológicas, como lo es la posibilidad de hospitalización. El inicio de un fármaco antipsicótico se justifica únicamente en los casos en los que el riesgo de la enfermedad supera los posibles efectos negativos del fármaco en el binomio madre-hijo. El Congreso Americano de Ginecología y Obstetricia (CAGO) prefiere el uso de un solo medicamento a dosis altas, que la combinación de varios de ellos debido a la sumatoria de efectos secundarios y a la interacción medicamentosa entre ellos.

De acuerdo a lo anterior, se recomienda iniciar con el medicamento menos nocivo a dosis bajas y aumentarlas progresivamente hasta obtener resultados deseados. Para el caso de pacientes con tratamientos previos al embarazo a los cuales han tenido una adecuada respuesta, el CAGO plantea que no es buena opción realizar cambios ya que cualquier cambio en la medicación puede aumentar el riesgo de recaída con consecuencias en la salud de la madre y el bebe. Todos los medicamentos antipsicóticos tienen la capacidad de generar alteraciones en la madre para cuidar de su embarazo y su experiencia con la maternidad, pero asimismo, un episodio de la enfermedad puede alterar estas mismas capacidades. Es por ello que la adecuada evaluación del riesgo en cada paciente respecto al uso o no de un fármaco es la principal herramienta de trabajo a la hora de tomar una decisión que se fundamenta en los conocimientos teóricos y la evidencia científica disponible, la cual hasta el momento no ha sido concluyente respecto a la relación riesgo- beneficio, ni tampoco entre grupos de medicamentos²⁶.

4. Planteamiento del Problema

La incidencia anual de psicosis durante el embarazo es de aproximadamente 7.1 por 100.000 casos. Durante la gestación, la sintomatología psicótica puede conducir a un incremento en el riesgo de resultados adversos lo cual le confiere a esta situación un gran valor clínico²⁷. Sin embargo, se desconocen a profundidad los mecanismos fisiopatológicos que pueden estar implicados y posibles factores de confusión sugieren investigaciones adicionales. Algunos autores como McNeil, no han encontrado diferencias en los efectos adversos entre mujeres con trastornos mentales con sintomatología psicótica comparadas con mujeres sin esta sintomatología²⁷.

Cada vez se acepta más que el embarazo por sí mismo no es un factor protector frente a los trastornos mentales. De hecho, tanto los trastornos psicóticos como los afectivos y otros trastornos mentales, pueden empeorar durante la gestación y el posparto inmediato²⁸. Diversos efectos adversos durante la gestación tales como infecciones o diabetes, incrementan el riesgo de síntomas psicóticos. En general, los riesgos conocidos de índole teratogénica, obstétrica y perinatal de la paciente que sufre un trastorno mental que puede tratarse con antipsicóticos, permite considerar que el riesgo del trastorno no tratado es mayor que el derivado del uso de antipsicóticos y que la reducción de la psicosis mejora el pronóstico de las gestantes²⁸.

La descompensación psicótica materna durante el embarazo puede indirectamente impactar en el crecimiento del feto ya que la madre comúnmente tiende al deterioro de sus hábitos y conductas. Son frecuentes los trastornos de tipo alimentario, el riesgo de exposición al alcohol, drogas, deficientes controles prenatales y un incremento en el riesgo de mortinatos²⁹. Adicionalmente, es frecuente que las pacientes con psicosis presenten partos prematuros, anormalidades placentarias, hemorragias postparto, recién nacidos con bajo peso, alta incidencia de malformaciones congénitas (especialmente cardiovasculares), así como un incremento en muerte postnatales²⁹.

Las madres con psicosis tienen en general menos respuestas emocionales positivas y menos contacto social con sus hijos que las madres saludables³⁰. Generalmente, presentan poca motivación por el cuidado de su bebé ya que síntomas de la enfermedad como las alucinaciones demandan su atención preferencialmente lo cual deteriora la relación con su hijo. Adicionalmente, la medicación antipsicótica podría perjudicar la calidad del cuidado materno en las mujeres con estos síntomas³⁰. Es conocido que la medicación antipsicótica puede generar síndrome neuroléptico, como también una pobre comunicación, afecto plano y aislamiento social³⁰.

El desconocimiento de la enfermedad mental, el uso de psicofármacos y la creencia que la gestación es un factor de protección para la salud psíquica, son factores que incrementan los riesgos para el binomio madre-hijo. Además, las opciones farmacológicas son pocas en las pacientes gestantes con patologías mentales. Es importante anotar que la obtención de esta información es difícil ya que las embarazadas no participan en ensayos clínicos de medicamentos y estos estudios implican aspectos éticos complejos. Generalmente, la información suministrada ha sido obtenida a partir de estudios de casos, estudios observacionales y otras fuentes menos confiables y con diversas limitaciones metodológicas.

Es importante resaltar que no solo la presencia de psicosis en la gestación constituye un problema relevante. Implicaciones de índole obstétrica, perinatal, social y económica, hacen de este una situación multifactorial y compleja. Además, todo lo relacionado con la medicación antipsicótica añade un factor importante que complica la difícil realidad de esta patología en las gestantes. Por último, es necesario considerar los costos que esto genera en los sistemas de salud y el alto impacto en el ámbito familiar de la paciente enferma lo cual en el análisis de todas las variables involucradas denota que enfrentamos una condición de alta magnitud y complejidad.

4.1 Pregunta de Investigación

La pregunta de investigación se centra en los siguientes aspectos de acuerdo a la estrategia PICO:

1. Pacientes gestantes con psicosis.
2. Intervención: abordaje terapéutico con antipsicóticos (típicos y atípicos) utilizados para su tratamiento.
3. Resultado o desenlace a estudiar. Para este caso, se enfoca en los efectos adversos (EA) o eventos adversos serios (EAS) de la medicación tanto para la madre como para el feto teniendo como base la definición de efecto adverso de la resolución 2378 del 2008 del Ministerio de Protección Social, donde un evento adverso corresponde a “cualquier ocurrencia médica adversa en un paciente o sujeto a quien se le administró un producto farmacéutico y que no necesariamente tiene una relación causal con este tratamiento. Por lo tanto, un evento adverso (EA) puede ser cualquier signo desfavorable y no intencionado (incluyendo un hallazgo anormal del laboratorio), síntoma o enfermedad asociada temporalmente con el uso de un producto medicinal (de investigación), esté o no relacionado con este.

4. El cuarto aspecto estuvo enfocado en estudios que aportaran la mejor información para el análisis de la medida de intervención. Teniendo en cuenta las complejas características metodológicas del tema en cuestión, se consideraron como opcionales: estudios clínicos aleatorizados, estudios de cohorte y/o estudios de casos y controles.

De acuerdo a lo anterior, se formuló la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es el perfil de seguridad de los antipsicóticos en pacientes gestantes con síntomas psicosis?

5. Objetivos

5.1 Objetivo general

- Determinar la seguridad de los antipsicóticos en el embarazo en pacientes con síntomas psicóticos de acuerdo a los efectos adversos a través de una revisión de la literatura.

5.2 Objetivos específicos:

- Identificar cuáles antipsicóticos son de elección durante la gestación en pacientes con síntomas psicóticos.
- Describir los efectos adversos más comunes para la madre y el feto por el uso de antipsicóticos.
- Describir otros factores que pueden influir de manera negativa en el embarazo que pueden estar asociados o no al uso de antipsicóticos.

6. Metodología

6.1 Tipo y diseño general del estudio

Revisión sistemática de la literatura. La siguiente estrategia de búsqueda fue implementada previamente a la definición de los criterios de inclusión y realización de la búsqueda.

6.2 Tipo de estudio

Este estudio corresponde a una revisión sistemática de la literatura.

6.2.1 Tipo de estudios incluidos

Dado que el enfoque de esta revisión se centra en el estudio de un tipo de intervención, los estudios incluidos corresponden a ensayos clínicos, estudios de cohorte y/o estudios de casos y controles.

6.2.2 Tipo de participantes

Mujeres gestantes con diagnóstico de enfermedad mental que recibieran antipsicóticos típicos o atípicos como tratamiento terapéutico.

6.3 Métodos de búsqueda para la identificación de los artículos

6.3.1 Términos de búsqueda utilizados

Los descriptores o términos MeSH utilizados de manera general en Medline y otras bases de datos fueron:

Antipsychotic, pregnancy, schizophrenia, typical antipsychotics, atypical antipsychotics, psychosis, pregnancy/safety.

6.3.1.1 Búsquedas electrónicas

La búsqueda de la literatura se realizó utilizando las fuentes de información enunciadas en este aparte. El intervalo de tiempo para la búsqueda corresponde está comprendido desde el año 2000 a 2011. No hubo restricción en el idioma.

6.3.1.2 Fuentes de información

Bases de datos primarias consultadas: MEDLINE, EMBASE, Lilacs –PsyncINFO

Bases de datos de revisiones sistemáticas: Base de datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (CDSR) Database of Abstracts and Reviews of Effectiveness (DARE) Centre for Reviews and Dissemination (CRD)

6.3.1.3 Herramientas adicionales para la búsqueda

Se realizó búsqueda de la bibliografía listada en los artículos de referencia además de búsqueda manual en revistas relacionadas con el tema de investigación

6.3.1.4 Búsqueda de literatura gris

Con el fin de disminuir el sesgo de publicación, se realizó búsqueda de literatura gris en las bases de datos enunciadas a continuación: CINAHL, OpenGrey, PsycEXTRA

6.3.1.5 Sintaxis de búsqueda

((("antipsychotic agents"[MeSH Terms] OR ("antipsychotic"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antipsychotic agents"[All Fields] OR "antipsychotic"[All Fields] OR "antipsychotic agents"[Pharmacological Action]) AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields])) AND ("schizophrenia"[MeSH Terms] OR "schizophrenia"[All Fields]))

6.4 Recolección de información y análisis de resultados

6.4.1 Selección de los estudios

Dos revisores trabajaron independientemente a fin de identificar los artículos potenciales para la incluir en la revisión. Se analizaron los artículos en texto completo que cumplieran con la definición de “criterios de selección” para esta revisión. Las divergencias se resolvieron por consenso.

6.4.2 Extracción de los datos

Se obtuvieron de forma sistemática los siguientes datos de los artículos incluidos: Número de estudio, autores, país, año de publicación, título, diseño del estudio, metodología, número de pacientes, resultados y conclusiones.

6.4.3 Tipo de intervención

Administración de antipsicóticos durante la gestación.

6.4.4 Tipo de medida de resultado

Evaluación de efectos secundarios según medicación prescrita.

6.4.5 Criterios de selección

6.4.5.1 Criterios de inclusión

- Estudios con diseño de ensayo clínico aleatorizados, estudio de casos y controles y/o estudios de cohortes.
- Estudios que incluyeran pacientes gestantes con diagnóstico de enfermedad mental que cursara con síntomas psicóticos.
- Estudios que incluyeran pacientes que recibieron antipsicóticos típicos o atípicos durante la gestación.

6.4.5.2 Criterios de exclusión

- Estudios de series de casos.
- Estudios que incluyeran pacientes en etapa de lactancia.

6.4.6 Control de sesgos

Para establecer los estudios que se incluirían en la revisión, se determinaron criterios de selección (inclusión y exclusión) a fin de disminuir el sesgo del investigador que tiende a incluir los estudios con resultados positivos. Dos evaluadores revisaron de manera independiente los artículos y las discrepancias se resolvieron por consenso.

Para evitar sesgos de publicación, se realizó una búsqueda exhaustiva en diferentes bases de datos utilizando términos MeSH, combinándolos con términos de texto. Además, se realizó una búsqueda manual en las revistas especializadas en la literatura listada en los artículos y se realizó búsqueda de literatura gris.

6.4.7 Plan de análisis

Se identificaron aquellos artículos que cumplieran con criterios de inclusión y se realizó una lectura crítica con extracción de los resultados. Los estudios que se incluyeron en la revisión fueron organizados en una tabla donde se describieron: Número de estudio, autores, país, año de publicación, título, diseño del estudio, metodología, número de pacientes, resultados y conclusiones. Se realizó una tabla de acuerdo a niveles de evidencia en la que se incluyeron los siguientes aspectos: No. Estudio, clasificación, año de publicación, país, nombre del estudio y autores.

Estudio 1. Autor/país/ año	“Pregnancy Outcome of Women Using Atypical Antipsychotic Drugs: A Prospective Comparative Study”. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. Canadá 2005.
Diseño del estudio Metodología	Estudio de cohorte prospectivo. 151 mujeres gestantes de tres centros diferentes. Desde el primer trimestre tratadas con antipsicóticos atípico. 105 mujeres grupo exposición, 105 mujeres grupo comparación. Olanzapina: 60 mujeres Risperidona: 49 Quetiapina: 36 Clozapina: 6
Resultados	Grupo de mujeres expuestas a antipsicóticos atípicos: 110 (72.8%) nacidos vivos 22 (14.5%) abortos espontáneos, 15 (9.9%) abortos terapéuticos, 4 (2.6%) nacimientos pretérmino, 1 (0.9%) malformaciones No diferencias significativas en grupo exposición y grupo comparación.
Conclusiones	Los resultados sugieren que los antipsicóticos atípicos aparentemente no son asociados con un incremento en el riesgo de malformaciones mayores.

Estudio 2 Autor/país/ año	“Safety of Haloperidol and Penfluridol in Pregnancy: A multicenter, prospective, controlled study”. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, et al. Jerusalen 2004.
Diseño del estudio Metodología	Estudio de cohorte prospectivo. 215 Mujeres en embarazo. Expuestas a haloperidol n=188 o penfluridol n=27, mujeres grupo control
Resultados	El porcentaje de anomalías congénitas no difieren entre grupo exposición haloperidol/penfluridol y el grupo control 3.4% vs. 3.8% p=0.787. Alto porcentaje de: terminación electiva del embarazo (8.8% vs. 3.8% p=0.004). Nacimientos pretérmino (13.9% vs. 6.9% p=0.006). Bajo porcentaje peso medio de nacimiento (3155 g. vs. 3370 g p<0.001)
Conclusiones	El estudio sugiere que haloperidol y penfluridol no representa un riesgo mayor de teratogenicidad. Una posible asociación posible entre exposición de butirofenas y defectos de extremidades no se puede descartar con este tamaño de muestra.

Estudio 3	“Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes”.
Autor/país/ año	Newport D, Calamaras M, DeVane C, Donovan J, Beach A, Winn S, et al. USA 2007.
Diseño del estudio	Estudio prospectivo observacional.
Metodología	54 mujeres embarazadas, >18 años, recibe dosis diaria estable de antipsicóticos mínimo 2 semanas antes del parto, recolección sangre cordón umbilical en el parto. 13 mujeres tratadas con haloperidol, 14 olanzapina, 21 quetiapina, 6 risperidona.
Resultados	Proporción de paso placentario: Olanzapina: 72.1%, haloperidol: 65.5%, risperidona: 49.2%, quetiapina: 23.8%. Proporción Bajo peso: Admisión UCI neonatal con exposición olanzapina: 30.8%
Conclusiones	Los cuatro antipsicóticos demostraron paso placentario incompleto. Quetiapina demostró presentar paso más bajo. Estos nuevos datos proporcionan una cuantificación inicial del paso de la placenta de los antipsicóticos y la exposición fetal en seres humanos, demostrando diferencias significativas entre los medicamentos individuales

Estudio 4	“Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study”
Autor/país/ año	James J. Newham, Simon H. Thomas, Karine MacRitchie, Patricia R. McElhatton and R. Hamish McAllister-Williams UK 2008
Diseño del estudio	Estudio prospectivo observacional
Metodología	56 expuestas a antipsicóticos típicos 30 expuestas a antipsicóticos atípicos 38 grupo control

Resultados	Niños expuestos a antipsicóticos típicos pesan mucho menos que los niños expuestos a antipsicótico atípico (P50.05) y grupos de referencia (P50.05) Recién nacidos grandes para la edad gestacional en el grupo de exposición a antipsicóticos atípicos (5/25; 20%) a diferencia del grupo de antipsicóticos típicos (1/45, 2%; P50.05) y el grupo de referencia (1/38, 3%; P50.05)
Conclusiones	El peso medio al nacer es significativamente mayor en los grupos de exposición a antipsicóticos atípicos. Sin embargo, no hubo diferencias significativas diferencia entre los antipsicóticos típicos y de referencia grupos. Las diferencias en el peso al nacer no son atribuibles a diferencias en la edad gestacional, edad materna o de género entre muestras.

Estudio 5	“Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: Does the use of antipsychotics make a difference?”
Autor/país/ año	Lin H, Chen I, Chen Y, Lee H, Wu F. Taiwan. 2010.
Diseño del estudio	Estudio de cohorte.
Metodología	696 mujeres con esquizofrenia y 3480 mujeres sin exposición fueron incluidas para el análisis
Resultados	No hay diferencia significativa en el riesgo de bajo peso al nacer, parto pretérmino, grande para la edad gestacional, pequeño para la edad gestacional comparado con madres con esquizofrenia que recibieron antipsicóticos atípicos durante la gestación y aquellos que no revivieron antipsicóticos.
Conclusiones	Los datos sugieren que el riesgo de bajo peso al nacer y pequeño para la edad gestacional en el grupo de mujeres con esquizofrenia no es afectado por el uso de antipsicóticos. Mujeres quienes reciben tratamiento con antipsicóticos típicos durante la gestación el riesgo es ligeramente mayor el riesgo de nacimientos pretérmino.

Tabla 3. Estudios incluidos

6.4.8 Evaluación de niveles de evidencia

Para dicha evaluación se utilizó la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality

GRADOS DE RECOMENDACIÓN	
A	Existe buena evidencia con base a la investigación para apoyar la recomendación
B	Existe moderada evidencia con base a la investigación para apoyar la recomendación
C	La recomendación se basa en la opinión de expertos o un panel de consenso
D	Existe evidencia de riesgo para esta intervención

Tabla 4. Grados de recomendación.

CLASIFICACIÓN DE LAS RECOMENDACIONES EN FUNCIÓN DE NIVEL DE EVIDENCIA DISPONIBLE	
Ia	La evidencia científica procede de metaanálisis de ensayos clínicos controlados y con asignación aleatoria
Ib	La evidencia científica procede de al menos un ensayo clínico controlado y con asignación aleatoria
IIa	La evidencia científica procede de al menos un estudio prospectivo controlado, bien diseñado y sin asignación aleatoria
IIb	La evidencia científica procede de al menos un estudio cuasi experimental, bien diseñado
III	La evidencia científica procede de estudios descriptivos no experimentales, bien diseñados como estudios comparativos, de correlación o de casos y controles
IV	La evidencia científica procede de documentos y opiniones de expertos y/o experiencias clínicas de autoridades de prestigio

Tabla 5. Niveles de evidencia.

6.5 Consideraciones éticas

En la presente investigación se realizó una revisión sistemática de la literatura. No se realizó ninguna intervención por lo cual se considera como una investigación sin riesgo. Se siguieron los

lineamientos de la resolución 8430 del 4 de octubre de 1993 por la cual se dictan las normas técnicas, científicas y administrativas para la investigación en salud.

6.6 Conflictos de interés

No se declaró ningún tipo de conflicto de interés.

7. Resultados

La búsqueda realizada en las diferentes bases de datos (MEDLINE, EMBASE, Lilacs –PsycINFO) arrojó 517 resultados. 467 fueron excluidos y los 50 restantes fueron seleccionados. De forma individual, se revisó cada uno de los reportes electrónicos identificados por la búsqueda y posterior a la lectura se seleccionaron de acuerdo a los criterios de inclusión. En caso de desacuerdo se revisó el artículo de forma conjunta para definir su selección.

De un total de 50 artículos seleccionados en el paso anterior, se revisó cada uno forma individual y de acuerdo a los criterios de inclusión se clasificaron en incluidos y excluidos para la revisión. Un total de 39 artículos cumplieron los criterios para ser incluidos de manera potencial. Un total de 34 artículos fueron excluidos. (Ver anexo 1).

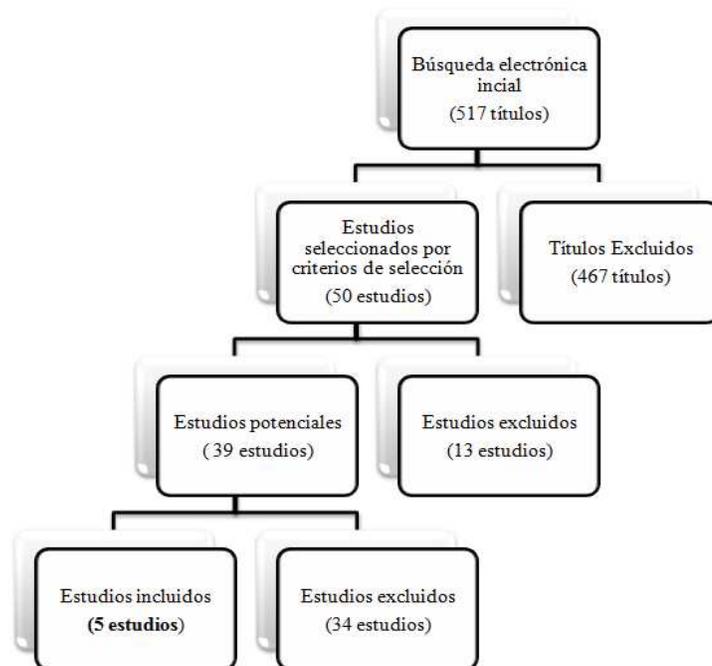


Figura 1. Flujograma búsqueda de estudios.

Las razones de exclusión se presentan detalladas en la siguiente tabla:

Razón de exclusión por ser:	Estudio
Reporte de caso	<ul style="list-style-type: none"> -A pitfall of measuring lithium levels in neonates. -Managing psychosis in pregnancy -Olanzapin und schwangerschaft -Old and new antiepileptic drugs during pregnancy and lactation – Report of a case -Oxcarbazepine in pregnancy and lactation -Quetiapine use for the treatment of manic episode during pregnancy -Topiramate in pregnancy and breastfeeding -Treatment of perinatal delusional disorder: a case report -Use of long acting injectable risperidone before and throughout pregnancy in schizophrenia
Reporte de casos prospectivo	<ul style="list-style-type: none"> -Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy:
Serie de casos	<ul style="list-style-type: none"> -Olanzapine and pregnancy -Three cases of lithium exposure and exclusive breastfeeding
Breve comunicado	<ul style="list-style-type: none"> -Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: evaluating the risk
Estudio que trata un tema adicional.	<ul style="list-style-type: none"> -Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review -Olanzapine in the prevention of postpartum psychosis and mood episodes in bipolar disorder -Pregnancy, delivery and neonatal complications in a population cohort of women with schizophrenia and major affective disorders -Prophylactic treatment of bipolar disorder in pregnancy and breastfeeding: focus on emerging mood stabilizers -Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study
Estudio diferente tema	<ul style="list-style-type: none"> -Emergency management of agitation in pregnancy -Olanzapine transfer by human placenta -Pharmacokinetics of gabapentin during delivery, in the neonatal period, and lactation: Does a fetal accumulation occur during pregnancy? -Psychotropic drugs in pregnancy: a case-control study -Psychotropic medication during pregnancy and lactation -Psychotropics in pregnancy: safety and other considerations -Valnoctamide as a valproate substitute with low teratogenic potential in mania: a double-blind, controlled, add – on clinical trial
Artículo de revisión	<ul style="list-style-type: none"> -Antipsychotics in pregnancy -Is breast feeding of infants advisable for epileptic mothers taking antiepileptic drugs? - Management of epilepsy in women of childbearing age

	-Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy
Comunicado original	-Drug use during breastfeeding. A survey from the Netherlands -Use of psychotropic medications in treating mood disorders during lactation.
Estudio preliminar con tema adicional	-Effects of breastfeeding in children of women taking antiepileptic drugs
Carta al editor	-Quetiapine – fluvosamine combination during pregnancy and while breastfeeding
Estudio con animales	- Effects of chronic typical and atypical antipsychotic drug treatment on maternal behavior in rats.

Tabla 6. Resumen de estudios excluidos.

Finalmente solo 5 artículos fueron seleccionados para ser evaluados metodológicamente.

En cuanto a la evaluación de evidencia de los estudios incluidos se identificaron de acuerdo a la US Agency for Healthcare Research and Quality:

Estudio	Clasificación	AÑO PAIS	NOMBRE DEL ESTUDIO	AUTORES
1	Ila	2005 Canadá	Pregnancy Outcome of Women Using Atypical Antipsychotic Drugs: A Prospective Comparative Study.	McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al.
2	Ila	2004 Jerusalen	Safety of Haloperidol and Penfluridol in Pregnancy: A Multicenter, Prospective, Controlled Study	Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, et al.
3	Ila	2007 USA.	Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes	Newport D, Calamaras M, DeVane C, Donovan J, Beach A, Winn S, et al.
4	Ila	2008 UK	Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study”	James J. Newham, Simon H. Thomas, Karine MacRitchie, Patricia R.

				McElhatton and R. Hamish McAllister- Williams
5	Ia	2010 Taiwan.	Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: Does the use of antipsychotics make a difference?	Lin H, Chen I, Chen Y, Lee H, Wu F.

Tabla 7. Clasificación de evaluación de evidencia de los estudios.

Los estudios incluidos se evaluaron con la escala Newcastle-Ottawa (NOS) para los estudios observacionales, el cual evalúa la selección, comparabilidad, y resultado de los participantes del estudio. (Ver anexo 3).

ESCALA NEWCASTLE – OTTAWA (ESTUDIOS DE COHORTE)				
N o.	Estudio	Selección (máx. 4*)	Comparabilidad (máx. 1*)	Resultados (máx. 3*)
1	McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, et al. 2005.	☆☆☆☆	☆	☆☆☆
2	Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, et al. 2004.	☆☆☆☆	☆	☆☆☆
3	Newport D, Calamaras M, DeVane C, Donovan J, Beach A, Winn S, et al. 2007.	☆☆☆☆	☆	☆☆☆
4	James J. Newham, imon H. Thomas, Karine MacRitchie, Patricia R. McElhatton and R. 2008	☆☆☆☆	☆	☆☆☆
5	Lin H, Chen I, Chen Y, Lee H, Wu F. 2010.	☆☆☆☆	☆	☆☆☆

Tabla 8. Escala Newcastle-Ottawa (NOS) para los estudios observacionales

7.1 Características de los estudios incluidos

Los cinco estudios incluidos en esta revisión correspondieron a estudios de cohorte. Unos de los estudios realizó una evaluación prospectiva a la exposición a los antipsicóticos haloperidol y penfluridol. Este estudio fue multicentrico e incluyó cuatro centros participantes; Jerusalén, Berlín, Bilthoven y Padova. De las pacientes incluidas, 188 estuvieron expuestas a haloperidol (72.3% en el primer trimestre) y 27 a penfluridol (92.6% en el primer trimestre)³³.

El rango del número de pacientes incluidos estuvo entre 54 y 846 pacientes^{31,32,33,34,35}. Dentro de los diagnósticos que tenían las pacientes incluidas en los estudios estaba el trastorno bipolar³³, trastornos psicóticos incluyendo esquizofrenia,^{31,33} trastorno depresivo³³, trastorno de ansiedad³³, trastorno de pánico³³, trastorno límite de la personalidad³³ y trastorno de estrés postraumático³¹. El embarazo no planeado fue una situación frecuente entre las mujeres expuestas a antipsicóticos en comparación a las mujeres del grupo control (57% vs 23% $p=0.001$)³². Entre las pacientes expuestas a antipsicóticos fue también habitual el no ingerir vitaminas, ácido fólico o un multivitamínico en ningún punto del embarazo (15% vs 2%, $p=0.005$)³².

El tabaquismo durante el embarazo en las mujeres expuestas fue estadísticamente significativo en comparación al grupo control ($p=0.001$)³². Tras la comparación con los sujetos control, uno de los estudios reportó que las madres con esquizofrenia frecuentemente eran solteras ($p<0.001$) tenían bajo nivel de educación ($p<0.001$) y tenían ingresos mensuales bajos ($p<0.001$)³⁵. Los padres en la cohorte de estudio tenían en general más de 34 años ($p=0.004$) y bajo nivel de educación ($p<0.001$)³⁵. No se observaron diferencias significativas en el género de los recién nacidos entre las dos cohortes³⁵.

7.2 Seguridad de los antipsicóticos en el embarazo en pacientes con síntomas psicóticos

7.2.1 Efectos adversos

En general, los efectos adversos secundarios al uso de antipsicóticos en el embarazo incluyeron parto pretérmino, bajo y alto peso fetal, hipotonía, complicaciones respiratorias, cardiovasculares³¹, malformaciones congénitas y aborto espontáneo³². Uno de los estudios dividió la población de estudio entre mujeres que recibieron antipsicóticos típicos y atípicos analizando diferentes variables. Para el grupo tratado con antipsicóticos típicos presentaron mayor medida de asociación las siguientes variables: parto pretérmino (OR crudo 2.48 IC=1.51-4.08 OR ajustado 2.46 IC=1.50-4.11), recién nacidos pequeños para la edad gestacional (OR crudo 1.33 IC=0.89-1.98 OR ajustado 1.39 IC=0.93-2.08) recién nacidos grandes para la edad gestacional (OR crudo 0.78 IC=0.42-1.44

OR ajustado 0.72 IC=0.39-1.34)³⁵ para el grupo de antipsicóticos atípicos presentaron mayor medida de asociación el bajo peso al nacer (OR crudo 1.44 IC=0.58-3.59-OR ajustado 1.71 IC=0.67-4.34). Este estudio realizó ajuste para las siguientes variables: edad materna, nivel de educación, estado marital, hipertensión arterial, diabetes, paridad, ingresos mensuales familiares, nivel de educación paterna y diferencia de edad de los padres.

No se encontró asociación entre resultados obstétricos y la coadministración de inhibidores de recaptación de serotonina, antidepresivos y drogas antiepilépticas³¹. Sin embargo, se encontró una asociación estadísticamente significativa ($p < 0.007$, test exacto de Fisher) entre hipnóticos sedantes y alto peso al nacimiento. En dicho estudio, el 27.3% de los neonatos expuestos a hipnóticos sedantes tuvieron alto peso fetal mientras ninguno de aquellos sin exposición a dicha medicación tuvo alto peso al nacer³¹. Hubo también un alto riesgo de bajo peso al nacer, nacidos pretérmino y retardo en el crecimiento intrauterino en mujeres quienes tomaron otros antipsicóticos pero no hubo significancia estadística. En cuanto a recién nacidos pretérmino, uno de los estudios mostro tras el análisis por regresión que las mujeres con esquizofrenia que recibieron antipsicóticos típicos durante el embarazo tuvieron OR altos para partos pretérmino comparados con aquellas que no recibieron antipsicóticos (OR=2.46, 95% IC=1.50-4.11)³⁵.

La tendencia de ganar peso fue mayor entre las mujeres que tomaron antipsicóticos aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa³². En uno de los estudios el análisis del índice de masa corporal (IMC) por cada medicamento reveló que de los cuatro medicamentos incluidos (risperidona, quetiapina, olanzapina y clozapina) las mujeres que tomaron quetiapina tuvieron el más alto IMC³². Otro de los estudios que evaluó el tamaño en relación con la edad gestacional en relación con el uso de antipsicóticos típicos y atípicos mostró hubo significativamente más recién nacidos grandes para la edad gestacional en el grupo expuestos a antipsicóticos atípicos (5/25; 20%) en relación con las madres expuestas al grupo de antipsicóticos típicos (1/45, 2%; $P > 0.05$) y el grupo control (1/38, 3%; $P > 0.05$)³⁴. En este mismo estudio se encontró que no hubo diferencia significativa en el número de niños pequeños para la edad gestacional entre el grupo de madres expuestas a antipsicóticos atípicos (2/25, 8%) y el grupo de madres expuestas a antipsicóticos típicos (7/45, 16%; $P > 0.1$) y con el grupo de referencia (0/38; $P > 0.5$)³⁴.

Uno de los estudios reportó un incremento en diabetes gestacional y partos por cesárea lo cual fue significativamente mayor en mujeres quienes habían usado ciertos antipsicóticos; de 14 mujeres con diabetes gestacional, cinco habían usado zuclopentixol, tres usaron olanzapina y una había usado cada uno de los siguientes medicamentos: clorpromazina, fluperazina, perfenazina, haloperidol o

risperidona. En cuanto a las complicaciones durante la labor del parto no se reportaron diferencias estadísticamente significativas³². En el mismo estudio, en el grupo de expuestos se encontró una mayor tasa de abortos espontáneos aunque no fue estadísticamente significativa³².

Una alta proporción de mujeres en el grupo expuesto a butiroferonas presentó parto por cesárea (25.5% vs. 16.3%, $p=0.014$) en el mismo estudio para evaluar la contribución relativa de varios factores predictores a las diferencias entre peso fetal y tasa de partos pretérmino, se realizó un análisis de regresión lineal y un análisis de regresión logística respectivamente. En el modelo para el peso fetal se ingresaron las siguientes variables: edad gestacional en el momento del parto, edad materna, tabaquismo, duración del tratamiento (exposición a butirofenonas), paridad, exposición a butirofenonas, consumo de alcohol³³. La edad gestacional al momento del parto fue el más importante predictor que contribuyó a las diferencias en el peso al nacer (R^2 ajustado=37.1%, $p<0.001$). El nivel de tabaquismo (R^2 ajustado=1.1%, $p=0.015$), la duración del tratamiento con butirofenonas (R^2 ajustado =0.8%, $p=0.036$) y la paridad (R^2 ajustado= 0.7%, $p=0.043\%$) fueron significativos pero mucho menos importantes como predictores³³.

7.2.2 Malformaciones fetales

El estudio que evaluó la exposición a butiferonas, describió en general varias anomalías congénitas (enfisema bulloso, hipoplasia pulmonar, ausencia del cuarto dedo izquierdo, higroma quístico, deformidad de un pie, defecto de miembro superior, defecto congénito cardíaco, defecto ventricular septal y genu varo)³³. En este estudio se presentaron dos defectos de una extremidad; una después de la exposición al haloperidol a través del embarazo y la otra, un defecto de acortamiento de una extremidad después de la exposición a penfluridol en el primer trimestre. No se presentaron defectos de extremidades en el grupo control. La prevalencia de los efectos neonatales fue del 5.0% (9 de 179)³³. Importante resaltar que en los casos donde se presentaron anomalías en este estudio, también existió exposición a otras medicaciones³³.

7.3 Antipsicóticos de elección durante la gestación en pacientes con síntomas psicóticos.

En uno de los estudios que evaluó las tasas de paso placentario de olanzapina, haloperidol, risperidona y quetiapina, se encontraron los siguientes resultados: en orden descendente, el paso placentario fue de 72.1% para olanzapina (95% IC=46.8%-97.5%) 65.5% para haloperidol (95% IC=40.3%-90.7%) 49.2% para risperidona (95% IC=13.6%-84.8%) y 24.1% para quetiapina (95% IC= 18.7%-29.5%). El paso placentario para quetiapina fue significativamente más bajo que para el

haloperidol y la olanzapina. Hubo considerable variabilidad en cuanto al paso placentario para haloperidol, olanzapina y risperidona, pero menos variabilidad para quetiapina³¹.

7.4 Efectos adversos más comunes relacionados con el uso de antipsicóticos

De acuerdo a los resultados de los cinco estudios de esta revisión, los efectos adversos más comunes encontrados son descritos de acuerdo a proporción en la siguiente tabla:

	Estudio1		Estudio 2		Estudio 3		Estudio 4		Estudio 5	
	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%	n/N	%
Aborto	22(151)	14.5								
Aborto electivo			19(215)	8.8						
Malformaciones	1(151)	0.9	6(215)	2.7						
Parto Pretérmino	10(151)	13			4(54)	7.4			41(242)	16.9
Pequeño para edad							9(70)	16	59(242)	23.4
Grande para edad							6(70)	10.7	18(242)	7.4
Bajo peso al nacer					6(54)	10.7			22(242)	9.0
Alto peso al nacer					2(54)	3.5				
Muerte fetal			0(215)	0.0						
Embarazo Ectópico			1(215)	0.4						
Problemas leves neonatales							7(70)	12.5		
Muerte fetal			0(215)	0.0						

Tabla 9. Efectos adversos más comunes por el uso de antipsicóticos en el embarazo

7.5 Otros factores asociados a efectos negativos en el embarazo que pueden estar asociados o no al uso de antipsicóticos

El hecho de presentar antecedente de enfermedad mental durante la gestación representa un riesgo para el feto, como de igual forma el suspender el tratamiento previo aumenta el riesgo de múltiples eventualidades tanto para el feto como la madre por lo cual debe sopesarse el uso o no de los psicofármacos.³¹

Los factores socioculturales, multiparidad, uso de sustancias psicoactivas, tabaquismo, abuso de alcohol, el peso materno, son variables que pueden estar asociada a los resultados negativos en el embarazo de las pacientes con psicosis, como bajo peso al nacer, grandes o pequeños para la edad gestacional, abortos y malformaciones. Es difícil establecer si estas variables o el uso de

antipsicóticos sea la causa o exacerbe el riesgo de los efectos secundarios más comunes en estas pacientes ya que generalmente están asociados ambos.^{31,32,33,34,35.}

7.6 Factores de confusión

Uno de los estudios realizó un análisis de los factores de confusión el cual no reveló asociación entre raza, estado conyugal, diagnóstico psiquiátrico o polifarmacia y ninguna de las variables obstétricas de resultado. Tampoco mostró asociación entre alguno de los resultados obstétricos y la coadministración de inhibidores de la recaptación de serotonina o antiepilépticos. Sin embargo, se encontró una diferencia significativa entre coadministración de hipnóticos sedantes y alto peso al nacer ($p < 0.007$, test exacto de Fisher)³¹.

8. Discusión

Cinco artículos fueron seleccionados para ser incluidos en esta revisión. Todos correspondieron a estudios prospectivos y uno de ellos fue multicéntrico. Los estudios incluidos evaluaron el uso de antipsicóticos típicos y atípicos durante el embarazo. Todos los artículos incluidos fueron evaluados según el nivel de evidencia como evidencia IIa teniendo en cuenta la clasificación de la US Agency for Healthcare Research and Quality. En general los estudios trabajaron con tamaños de muestra significativos excepto uno de ellos que incluyó 54 mujeres gestantes.

Una fortaleza importante de la mayoría de estudios incluidos en esta revisión fue el tamaño de muestra. Es conocido que a mayores tamaños de muestra, es más probable encontrar pequeñas diferencias entre los grupos de comparación. Así entonces, Teniendo en cuenta la complejidad metodológica de este tipo de investigaciones cuando se involucran poblaciones vulnerables, es significativo contar con estudios con tamaños de muestra grandes. Sin embargo, es importante considerar el tipo de población incluida en estos estudios antes de inferir los resultados en otros contextos clínicos.

Es de resaltar que en general el riesgo de partos con recién nacidos de bajo peso e historia de exposición a antipsicóticos de segunda generación en comparación a la población de control es alto³¹. Asimismo, las mujeres con enfermedad mental tienen alto riesgo de complicaciones obstétricas incluyendo recién nacidos de bajo peso y pobres condiciones neonatales en comparación a la población general³⁵. Si bien los antipsicóticos deberían ser usados con precaución, estos resultados pueden ser influenciados por factores de confusión en ocasiones no evaluados como

tabaquismo materno, uso de alcohol y otras sustancias. Además, es importante la precaución con la administración simultánea de drogas anticolinérgicas que son conocidas por ser potencialmente teratogénicas y no recomendadas durante el embarazo³⁵.

De igual manera se debe considerar la asociación entre antipsicóticos atípicos durante el embarazo y su tendencia a afectar el peso ya que esto puede influir en la prescripción de algunos medicamentos y también en la adherencia a los tratamientos. Los antipsicóticos atípicos son considerados como inductores de hiperglicemia materna, intolerancia a la glucosa así como por inducir ganancia de peso lo cual podría llevar a resultados obstétricos poco favorables³⁵.

Existe un complejo contexto en cuanto a lo relacionado con las malformaciones congénitas y la exposición a antipsicóticos. En algunos estudios, a pesar de la presencia de casos de dichas anomalías los datos no fueron estadísticamente significativos. En otros casos, los pacientes estuvieron expuestos a otros medicamentos en diferentes etapas del embarazo³³. Ante dicho contraste de resultados existe cierto grado de dificultad a la hora de inferir y emitir una conclusión sólida y general sobre los efectos de los antipsicóticos en relación a las malformaciones fetales.

Uno de los fundamentos de esta investigación fue describir las características comunes entre las pacientes con resultados obstétricos negativos tras el uso de antipsicóticos. Algunos factores son compartidos por algunos estudios relacionándose en particular con los grupos de pacientes expuestas a antipsicóticos lo que se concluye que en general se asocian a enfermedad mental, entre estos se describieron el tabaquismo, el desempleo, la baja escolaridad³² y los embarazos no planeados. Sin embargo uno de los estudios realizó un análisis de potenciales factores de confusión que no revelaron asociación entre raza, estado marital, diagnóstico psiquiátrico, polifarmacia y ninguna de las variables obstétricas³².

Otro factor de interés para describir es el paso placentario de los antipsicóticos. El cual es suficiente para producir concentraciones detectables en la sangre de cordón umbilical³¹. De este fenómeno en particular, depende el grado de exposición de los tejidos fetales y los potenciales efectos adversos como malformaciones congénitas. Entre los estudios incluidos, uno de ellos evaluó este aspecto entre algunos antipsicóticos atípicos encontrando resultados interesantes en relación al menor paso de quetiapina entre los antipsicóticos evaluados³². Sin embargo, sería importante contar con dicha información no solo para los cuatro medicamentos allí incluidos sino también para el resto de antipsicóticos.

Es importante aclarar que los estudios analizados evaluaron diferentes medicamentos antipsicóticos. Esto dificulta la consolidación de la información en especial en cuanto a conclusiones solidas ante algunas premisas como lo pueden ser los fármacos de elección. De esta manera, es relevante que los clínicos evalúen diferentes factores al prescribir un medicamento antipsicótico durante la gestación. Se debe sopesar el riesgo-beneficio, la significancia estadística, la significancia clínica y las particularidades de las pacientes a tratar.

9. Conclusiones

La evidencia obtenida a partir de esta revisión sistemática de la literatura nos permite realizar las siguientes conclusiones:

1. No hay un antipsicótico específico de elección para las gestantes con psicosis de acuerdo al perfil de seguridad.
2. Los antipsicóticos olanzapina, risperidona, quetiapina y haloperidol tienen un paso placentario incompleto, sin embargo quetiapina es el antipsicótico que presenta paso placentario más bajo en relación con los otros antipsicóticos
3. A pesar de ser la quetiapina el antipsicótico con paso placentario más bajo, el haloperidol sigue siendo el antipsicótico más utilizado en las pacientes gestantes, y clozapina el único antipsicótico clasificado en categoría B por la FDA de acuerdo a perfil de seguridad en embarazo.
4. El uso de los antipsicóticos atípicos clozapina y olanzapina está relacionado con mayor peso al nacer que los demás antipsicóticos atípicos y típicos.

10. Recomendaciones

La evidencia obtenida a partir de esta revisión sistemática nos permite realizar las siguientes recomendaciones para la práctica:

- a. Las pacientes gestantes con diagnóstico de enfermedad mental que presenten síntomas psicóticos deben continuar con el tratamiento antipsicótico instaurado durante todo el embarazo.
- b. Quetiapina es el antipsicótico de preferencia en estas pacientes por el demostrado menor paso placentario.
- c. Debe sopesarse el riesgo-beneficio en todas las pacientes gestantes con cualquier tipo de medicación, pero en el caso de las enfermedades mentales debe tenerse en cuenta que el no tratar la sintomatología psicótica tiene igual o mayor riesgo de efectos negativos prenatales y postnatales que el uso de medicación.

NOTA: Es importante aclarar que las recomendaciones realizadas, se dan en el marco de la evidencia clínica obtenida en esta revisión y teniendo en cuenta que existen pocos estudios de calidad al respecto.

11. Cronograma

Actividad	Fecha de Inicio	Fecha Fin
Desarrollo pregunta de investigación	01/02/2011	31/05/2011
Desarrollo protocolo	01/07/2011	30/10/2011
Estrategia de búsqueda y búsqueda electrónica	01/02/2012	31/05/2012
Selección de artículos	01/06/2012	30/09/2012
Análisis de resultados	01/10/2012	31/10/2011
Elaboración trabajo final y entrega	01/11/2012	30/11/2012

12. Presupuesto

Descripción	Valor Unit.	Cantidad		Total
Gastos Operacionales				
Material de papelería				
Hojas	\$ 100	55	Unid	\$ 5.500
Impresión	\$ 300	55	Unid	\$ 16.500
Velobind	\$ 3,000	2	Unid	\$ 6,000
CD	\$ 1,000	1	Unid	\$ 1,000
Subtotal				\$ 29.000
Costos de Inversión				
Adquisición material bibliográfico				
Articulo 1	\$ 60.000	1	Unid	\$ 60.000
Articulo 2	\$ 60.000	1	Unid	\$ 60.000
Subtotal				\$ 120.000
Total				\$ 149.000

13. Bibliografía

1. Mendoza G, Aguilera C. Seguridad de los fármacos antipsicóticos durante el embarazo. *Med Clin.* 2004;122(12):475-476.
2. Grover S, Avasthi A, Sharma Y. Psychotropics in pregnancy: weighing the risks. *Indian J Med Res.* 2006:497-512.
3. Yaris F, Ulku C, Kesim M, Kadioglu M, Unsal M, Fevzi M, *et al.* Psychotropic drugs in pregnancy: a case-control study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* 2005;29:333-338.
4. McCauley K, Kulkarni J. Managing psychosis in pregnancy. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 2007;41: 289-292.
5. Howard L. Pregnancy in women with psychotic disorders. *Clinical effectiveness in Nursing.* 2006. 201-211.
6. Ching H, Chen I, Chen Y, Chien H, Wu F. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: Does the use of antipsychotic make a difference? *Schizophrenia Research.* 2010;116:55-60.
7. Galbally M, Snellen M, Walker S, Permezel M. Management of antipsychotic and mood stabilizer medication in pregnancy: recommendations for antenatal care. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 2010;44:99-108.
8. McCauley K, Gurvich C, Elsom S, Kulkarni J. Antipsychotics in pregnancy. *Journal of psychiatric and mental health nursing.* 2010;17:97-104
9. Masud M, Aneja A, Rahman A, Megna J, Freemont W, Shiplo M, *et al.* The potential Risks of commonly prescribed antipsychotics. *Psychiatry.* 2005:36-44.
10. Core intervention in the treatment and management of Schizophrenia in primary and secondary care. National clinical practice guideline number 82.
11. Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophrenia bulletin.* 2010; 36(3):518-544.
12. Kent A. Psychiatric disorders in pregnancy. *Obstetrics, gynecology and reproductive medicine.* 2011;21(11): 317-32.

13. Trixler M, Gáti Á, Fekete S, Tényi T. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs*. 2005;65(9): 1193-1206.
14. Gaviria S. Tratamiento del trastorno afectivo bipolar en el embarazo. *Rev Chil neuro-psiquiat*. 2008; 46: (1):43-54.
15. Franco C, Goikolea J, García L, Imaz M, Benabarre A, Vieta E. Tratamiento de los trastornos mentales en la mujer embarazada. *Jano*. 2008:55-69.
16. Pinkofsky HB. Effects of antipsychotics on the unborn child. What is known and how should this influence prescribing? *Paediatr Drugs*. 2000;2(2):83-90.
17. Bertolín J, Soler E. Use of antipsychotics during pregnancy and breastfeeding. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009;2(3):138-145.
18. Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, et al. Psychopharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996 May; 153 (5) 592-606.
19. Gentile S. Antipsychotic Therapy During Early and Late Pregnancy. A Systematic Review. *Schizophrenia Bulletin* vol. 36 no. 3 pp. 518–544, 2010
20. Hanson JW, Oakley GP. Haloperidol and limb deformity [letter]. *JAMA* 1975 Jan 6; 231 (1): 26
21. Hill RM, Desmond MM, Kay JL. Extrapyramidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. *J Pediatr* 1966 Oct; 69 (4): 589-95.
22. Nurnberg HG, Prudic J. Guidelines for treatment of psychosis during pregnancy. *Hosp Commun Psychiatry* 1984 Jan; 35 (1): 67-71.
23. Pelagrin G, Rouzeau V. Drug therapy during pregnancy: An update on FDA labeling for antipsychotics. *Pharmacy Times*. 2011 jun; 85-89 | 06.11rug
24. Nemeroff. Schatzberg AF, Nemeroff CB Editors. *Textbook of psychopharmacology*. Masson, 4 Ed. 2006
25. Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton P, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry*. 2008;192:333–337.
26. Campo A, Bermúdez A, Antipsicóticos en la práctica clínica. *Colombia tribuna medica*.1999;99:55-

27. Nilsson E, Lichtenstein P, Cnattingius S, Murray R, Hultman C. Women with schizophrenia: pregnancy outcome and infant death among their offspring. *Schizophrenia Research*. 2002;58:221-229.
28. Bertolín J, Soler E. Use of antipsychotics during pregnancy and breastfeeding. *Rev Psiquiatr Salud Ment*. 2009;2(3):138-145.
29. Patton S, Misri S, Corral M, Perry K, Kuan A. Antipsychotic Medication During pregnancy and lactation in women with schizophrenia: Evaluating the Risk. *Can J Psychiatry*. 2002;47(10):959-965.
30. Li M, Budin R, Fleming A, Kapur S. Effects of chronic typical and atypical antipsychotic drug treatment on maternal behavior in rats. *Schizophrenia Research*. 2005;75:325-336.
31. Newport J, Calamaras M, DeVane C, Donovan J, Beach A, Winn S, *et al*. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry*. 2007; 164: 1214-1220.
32. McKenna K, Koren G, Tetelbaum M, Wilton L, Shakir S, Diav-Citrin O, *et al*. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: A prospective comparative study. *J Clin Psychiatry*. 2005;66:444-449.
33. Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornov S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, *et al*. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: A multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 317-322.
34. Newhan J, Thomas S, MacRitchie K, McElhatton P, McAllister H, *et al*. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *British Journal of Psychiatry*. 2008; 192: 333-337
35. Lin H, Chen I, Chen Y, Lee H, Wu F. Maternal schizophrenia and pregnancy outcome: Does the use of antipsychotics make the difference? *Schizophrenia research*. 2010;116: 55-60.

Anexo I. Estudios excluidos:

- Bersudsky Y, Applebaum J, Gaiduk Y, Sharony L, Mishory A, Podberezsky A, Et Al. Valnoctamide As A Valproate Substitute With Low Teratogenic Potential In Mania: A Double-Blind, Controlled, Add-On Clinical Trial. *Bipolar Disord.* 2010 Jun;12(4):376-82.
- Bogen DI, Sit D, Genovese A, Wisner Kl. Lyn-May Lim, St Vincent's Hospital, Victoria, Australia: Olanzapine And Pregnancy. Doi: 10.1046/J.1440-1614.2001.T01-4-00971.Xaust N Z J Psychiatry December 2001 Vol. 35 No. 6 856-857.
- Three Cases Of Lithium Exposure And Exclusive Breastfeeding. *Arch Womens Ment Health.* 2012 Feb;15(1):69-72. Doi: 10.1007/S00737-012-0257-3. Epub 2012 Jan 26.
- Cabuk D, Sayin A, Derinöz O, Biri A. Quetiapine Use For The Treatment Of Manic Episode During Pregnancy. *Arch Womens Ment Health.* 2007;10(5):235-6. Epub 2007 Aug 6.
- Chen L, Liu F, Yoshida S, Kaneko S. Is Breast-Feeding Of Infants Advisable For Epileptic Mothers Taking Antiepileptic Drugs?. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2010 Oct;64(5):460-8. Doi: 10.1111/J.1440-1819.2010.02126.X.
- Coppola D, Russo Lj, Kwarta Rf Jr, Varughese R, Schmider J. Evaluating The Postmarketing Experience Of Risperidone Use During Pregnancy: Pregnancy And Neonatal Outcomes. *Drug Saf.* 2007;30(3):247-64.
- Crawford Pm. Managing Epilepsy In Women Of Childbearing Age. *Drug Saf.* 2009;32(4):293-307. Doi: 10.2165/00002018-200932040-00004.
- Eberhard-Gran M, Eskild A, Opjordsmoen S. Use Of Psychotropic Medications In Treating Mood Disorders During Lactation: Practical Recommendations. *Cns Drugs.* 2006;20(3):187-98.
- Einarson A, Boskovic R. Use And Safety Of Antipsychotic Drugs During Pregnancy. *J Psychiatr Pract.* 2009 May;15(3):183-92.

- Friedman Sh, Rosenthal Mb. Treatment Of Perinatal Delusional Disorder: A Case Report. *Int J Psychiatry Med.* 2003;33(4):391-4.
- Gentile S. Antipsychotic Therapy During Early And Late Pregnancy. A Systematic Review. *Schizophr Bull* (2010) 36 (3): 518-544. Doi: 10.1093/Schbul/Sbn107
- Gentile S. Oxcarbazepine In Pregnancy And Lactation. *Clin Drug Investig.* 2003;23(10):687.
- Gentile S. Prophylactic Treatment Of Bipolar Disorder In Pregnancy And Breastfeeding: Focus On Emerging Mood Stabilizers Bipolar Disorders Doi: 10.1111/J.1399-5618.2006.00295.X
- Gentile S. Quetiapine–Fluvoxamine Combination During Pregnancy And While Breastfeeding. *Archives Of Women's Mental Health.* Volume 9, Number 3 (2006), 158-159, Doi: 10.1007/S00737-006-0126-Z
- Gentile S. Topiramate In Pregnancy And Breastfeeding. *Clin Drug Investig.* 2009;29(2):139-41. Doi: 10.2165/0044011-200929020-00008.
- Jablensky A, Vera M, Stephen R, Bower C, Yellachich L. Pregnancy, Delivery, And Neonatal Complications In A Population Cohort Of Women With Schizophrenia And Major Affective Disorders. *Am J Psychiatry* 2005;162:79-91. 10.1176/Appi.Ajp.162.1.79
- Kim Sw, Kim Km, Kim Jm, Shin Is, Shin Hy, Yang Sj, Yoon Js. Use Of Long Acting Injectable Risperidone Before And Throughout Pregnancy In Schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2007 Mar 30;31(2):543-5. Epub 2006 Nov 15.
- Ladavac As, Dubin Wr, Ning A, Stuckeman Pa. Emergency Management Of Agitation In Pregnancy. *Gen Hosp Psychiatry.* 2007 Jan-Feb;29(1):39-41.

- Li M, Budin R, Fleming A, Kapur S. Effects Of Chronic Typical And Atypical Antipsychotic Drug Treatment On Maternal Behavior In Rats Schizophrenia Research. Volume 75, Issue 2 , Pages 325-336, 15 June 2005
- Mccauley-Elsom K, Gurvich C, Elsom S, Kulkarni J. Antipsychotics In Pregnancy. Journal Of Psychiatric And Mental Health Nursing. Volume 17, Issue 2, Pages 97–104, March 2010 Doi: 10.1111/J.1365-2850.2009.01481.X
- Mccauley-Elsom K, Kulkarni J. Managing Psychosis In Pregnancy. Aust N Z J Psychiatry. 2007 Mar;41(3):289-92.
- Meador K, Baker G, Browning N, Clayton-Smith J, Combs-Cantrell N, Cohen M, Et Al. Effects Of Breastfeeding In Children Of Women Taking Antiepileptic Drugs. Neurology® 2010;75:1954–1960
- Menon S. Psychotropic Medication During Pregnancy And Lactation. Archives Of Gynecology And Obstetrics. Volume 277, Number 1 (2008), 1-13, Doi: 10.1007/S00404-007-0433-2
- Neumann N, Frasch K. Olanzapin Und Schwangerschaft. Zwei Kasuistiken. Der Nervenarzt. Volume 72, Number 11 (2001), 876-878, Doi: 10.1007/S001150170023
- Newham J, Thomas S, MacRitchie K, McElhatton P, McAllister R. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. The British Journal of Psychiatry 2008, 192:333-337.
- Ohman I, Vitols S, Tomson T. Pharmacokinetics Of Gabapentin During Delivery, In The Neonatal Period, And Lactation: Does A Fetal Accumulation Occur During Pregnancy? Epilepsia. 2005 Oct;46(10):1621-4.
- Oyeboode F, Rastogi A, Berrisford G, Coccia F. Psychotropics In Pregnancy: Safety And Other Considerations. Pharmacol Ther. 2012 Jul;135(1):71-7. Epub 2012 Mar 28.

- 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 Dec;47(10):959-65.
- Rauchenzauner M, Kiechl-Kohlendorfer U, Rostasy K, Luef G Old And New Antiepileptic Drugs During Pregnancy And Lactation – Report Of A Case. *Epilepsy Behav*. 2011 Apr;20(4):719-20. Epub 2011 Mar 27.
- Sharma V, Smith A, Mazmanian D. Olanzapine In The Prevention Of Postpartum Psychosis And Mood Episodes In Bipolar Disorder. *Bipolar Disorders Volume 8, Issue 4, Pages 400–404*, August 2006 Doi: 10.1111/J.1399-5618.2006.00335.X
- Schenker S, Yang Y, Mattiuz E, Tatum D, Lee M. Olanzapine Transfer By Human Placenta. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1999 Sep;26(9):691-7.
- Schirm E, Schwagermann Mp, Tobi H, Jong-Van Den Berg Lt. Drug Use During Breastfeeding. A Survey From The Netherlands. *Eur J Clin Nutr*. 2004 Feb;58(2):386-90.
- Tanaka T, Moretti M, Verjee Z, Shupak M, Ivanyi K, Ito S. A Pitfall Of Measuring Lithium Levels In Neonates. *Ther Drug Monit*. 2008 Dec;30(6):752-4
- Yaris F, Ulku C, Kesim M, Kadioglu M, Unsal M, Dikici Mf, Kalyoncu Ni, Yaris E. Psychotropic Drugs In Pregnancy: A Case-Control Study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2005 Feb;29(2):333-8. Epub 2004 Dec 30.

Anexo 2. Escala (NOS) Newcastle-Ottawa.

(En: Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P, The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm.)

	SELECCIÓN
1	<u>Representatividad de la cohorte expuesta</u>
a	verdadera representatividad de la media en la comunidad *
b	un tanto representante de la media en la comunidad *
c	grupo seleccionado de usuarios
d	no hay descripción de la derivación de la cohorte
2	<u>Selección de la cohorte no expuesta</u>
a	procedentes de la misma comunidad que la cohorte expuesta *
b	procedentes de fuentes diferentes
c	no hay descripción de la derivación de la cohorte expuesta
3	<u>determinación de la exposición</u>
a	registro seguro (reporte médico) *
b	entrevista estructurada *
c	informe escrito
d	no hay descripción
4	<u>demostración de que el resultado de interés no estuvo presente al empezar el estudio</u>
a	Si
b	No
	COMPARABILIDAD
1	<u>comparabilidad de cohortes sobre la base del análisis y diseño</u>
a	estudio de controles para (selección del factor más importante)
b	estudio de controles por cualquier factor adicional (este criterio podría ser modificado para indicar controles específicos por un segundo factor importante)
	RESULTADOS
1	<u>evaluación de resultados</u>
a	evaluación independiente de ciego *
b	vinculación de registros *
c	auto informe
d	no hay descripción
2	<u>el seguimiento fue suficientemente largo para que los resultados ocurran</u>
a	si (selección periodo seguimiento adecuado para los resultados de interés) *
b	No
3	<u>adecuación del seguimiento de cohortes</u>
a	seguimiento completo - para todos los temas acordes *
b	temas de seguimiento perdidos poco probable a introducir sesgos - pequeña cantidad perdida%
c	tasa de seguimiento % y no hay descripción de estas pérdidas *
d	ninguna declaración

