

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS Y EMBARAZO: RESUMEN DE LA LITERATURA Y EXPERIENCIA EN EL ECEMC

C. Mejías Pavón^{1,2}, E. Rodríguez-Pinilla^{1,2}, P. Fernández Martín¹, A. Ortega Mateo^{1,2},
M. Monserrat Real Ferrero¹, M. Regla García Benítez¹, Grupo Periférico del ECEMC³, M. L. Martínez-Frías^{1,2,4}

¹Servicios de Información Telefónica SITE y SITTE. Sección de Teratología Clínica.

Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC). Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

²CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER). Madrid.

³Los integrantes del mismo figuran en la Sección IX de este Boletín

⁴Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid.

Summary

Title: Antipsychotics and pregnancy: a review of the literature and experience in the ECEMC

The antipsychotic drugs are medications about which a considerable number of telephone calls are received in our teratology information services (SITTE and SITE). We present a review of the literature about the use of this group of drugs during pregnancy. On the other hand, in order to assess the experience in the CIAC, we have studied the intake of antipsychotics in the ECEMC and the queries made on these medications to both teratology information services. Our results show that the intake of antipsychotics during pregnancy is low. However, the number of queries about this type of drugs is increasing, both in the SITTE and in the SITE, probably because of the concern they generate due to the lack of clear information about their use during pregnancy.

Introducción

En el año 1952, los franceses Henri Laborit y Jean Delay, por separado, fueron los primeros en utilizar la clorpromazina en el tratamiento de la esquizofrenia¹. De esta forma nació un nuevo grupo de psicofármacos, con diversa composición química, utilizado para el tratamiento de pacientes con enfermedades psiquiátricas graves caracterizadas por agitación y trastornos del raciocinio, siendo la más representativa de todas ellas la esquizofrenia. Este grupo de fármacos ha recibido diferentes denominaciones, tales como *antiesquizofrénicos* (término que cayó en desuso ya que se empleaban para el tratamiento de otro tipo de reacciones psicóticas diferentes de la esquizofrenia), *tranquilizantes mayores* (que también dejó de emplearse por llevar a confusión con los ansiolíticos o tranquilizantes menores como las benzodiazepinas), *fenotiacínicos* (término que sólo debería emplearse para un subgrupo de fármacos derivados de la fenotiacina) y los términos más conocidos "*neurolepticos*" y "*antipsicóticos*". En Europa se utiliza más el término neuroleptico, mientras que en EE.UU. se emplea más el término antipsicótico. Además de la influencia americana en la terminología, el término neuroleptico se está abandonando porque tiene ciertas connotaciones relacionadas con los efectos adversos de algunos de estos fármacos (efectos extrapiramidales y síndrome neuroleptico ma-

ligno)^{1,2}. Por ello, nos referiremos a ellos como fármacos antipsicóticos.

En este trabajo se realiza un resumen de lo descrito en la literatura sobre la utilización de fármacos **antipsicóticos** durante la gestación, así como se da una visión del consumo de este grupo farmacológico en nuestro medio. Para ello, se analizan los datos de consumo en el registro del ECEMC, así como los datos de las llamadas sobre este tipo de fármacos tanto en el Servicio de Información sobre Teratogenos Español (SITTE) como en el Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE), para conocer la preocupación que este tipo de medicación causa tanto en el médico como en la paciente embarazada en tratamiento.

Utilización durante la gestación: Revisión de la literatura

La clasificación más utilizada actualmente y que se va a seguir en este trabajo es aquella que diferencia dos grandes grupos de fármacos antipsicóticos: los *antipsicóticos típicos* y los *antipsicóticos atípicos*. En la Tabla 1 se muestra la clasificación de fármacos antipsicóticos según sean típicos o atípicos. El descubrimiento de la clozapina, un fármaco con una eficacia muy alta (incluso en el tratamiento de esquizofrenias resistentes a los antipsicóticos típicos) y con una frecuencia de efectos adversos extrapiramidales "atípicamen-

TABLA 1

**CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS
(FUENTE: CATÁLOGO DE MEDICAMENTOS, 2008)**

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS	
Fenotiazinas	Clorpromazina
	Flufenazina
	Levomepromazina
	Perfenazina
	Pipotiazina
	Tiopropazina
	Tioridazina
Trifluoperazina	
Butirofenonas	Haloperidol
Tioxantenos	Zuclopentixol
Ortopramidas	Sulpirida
	Tiaprida
Otros	Loxapina
	Pimozida
ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS	
	Clozapina
	Olanzapina
	Quetiapina
	Risperidona
	Ziprasidona
	Aripiprazol
	Amisulprida
	Sertindol

te baja" fue el punto de partida para realizar dicha diferenciación entre antipsicóticos típicos y atípicos. Desde ese momento se han sintetizado diferentes fármacos con estas propiedades, es decir, con una eficacia clínica igual o superior a la de los antipsicóticos típicos pero con una frecuencia menor de trastornos extrapiramidales que éstos^{2,3}.

1. ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

1.1. Fenotiazinas y Tioxantenos:

Las **fenotiazinas** actúan bloqueando los receptores dopaminérgicos en los ganglios basales, el hipotálamo y el sistema límbico. Pueden utilizarse tanto en el tratamiento de brotes psicóticos como en la psicosis crónica. También poseen ciertas propiedades antialérgicas y antieméticas por sus acciones antihistamínicas. Su efecto sobre el metabolismo de la dopamina es el que causa los efectos adversos extrapiramidales.

Con respecto a su empleo durante la gestación, hay que tener presente dos aspectos farmacocinéticos muy importantes: a) que son fármacos que atraviesan placenta y b) que

su eliminación por parte del feto y del neonato es mucho más lenta que en el adulto. Los trabajos sobre la utilización de fenotiazinas durante el primer trimestre del embarazo son los más numerosos dentro del grupo de fármacos antipsicóticos, probablemente porque son el grupo más antiguo y porque debido a sus propiedades antihistamínicas, ha sido utilizado para el tratamiento de la hiperémesis gravídica⁴⁻⁹. En la mayoría de los trabajos en los que se ha estudiado la utilización de fenotiazinas durante el primer trimestre de la gestación (fundamentalmente como antieméticos), no se ha observado un significativo incremento del riesgo para malformaciones congénitas, si bien hay que tener en cuenta que las dosis empleadas como antiemético son inferiores a las que se utilizan para el tratamiento de las psicosis. No obstante, en alguno de estos trabajos se observó un incremento del riesgo para malformaciones congénitas en general⁶, así como para malformaciones cardiovasculares⁷; aunque en estos dos trabajos no se controlaron potenciales factores de confusión como el consumo de alcohol y tabaco, entre otros, por lo que sus resultados no son concluyentes.

Con relación a los efectos adversos derivados del empleo de fenotiazinas durante el último trimestre de la gestación, los más frecuentemente descritos han sido los trastornos extrapiramidales¹⁰⁻¹², así como un cuadro compatible con un síndrome de abstinencia⁸, que podrían estar relacionados con las dosis empleadas. Otros efectos adversos observados, aunque con una frecuencia menor, han sido íleo paralítico¹³, enterocolitis necrotizante¹⁴, fiebre y episodios de cianosis¹⁵ y bloqueo cardíaco transitorio¹⁶.

Por otra parte, la información disponible respecto a los **tioxantenos** (flupentixol, clopentixol, zuclopentixol) es aún más escasa que la de las fenotiazinas y basada fundamentalmente en casos aislados¹⁷, por lo que son necesarios más estudios en los que se evalúe su seguridad de uso durante la gestación.

1.2. Butirofenonas

Las **butirofenonas** bloquean los receptores dopaminérgicos, por lo que se emplean (al igual que las fenotiazinas) para el tratamiento de la esquizofrenia, de otras psicosis y también como antieméticos.

Con relación a su empleo durante la gestación, al igual que el grupo anterior, parte de los trabajos hacen referencia a su utilización para el tratamiento de la hiperémesis gravídica. En los años sesenta y setenta del pasado siglo se publicaron dos casos en los que se relacionó el empleo de haloperidol durante el embarazo con defectos de extremidades en los recién nacidos, si bien en ambos casos el tratamiento se produjo en politerapia^{18,19}. En dos trabajos pu-

blicados posteriormente, no se observó un incremento del riesgo para malformaciones congénitas en mujeres expuestas a haloperidol^{20,21}, si bien en uno de ellos los autores comentan que dos de los niños que presentaban defectos congénitos eran defectos por reducción de extremidades. Sin embargo, se observó un riesgo mayor para prematuridad, bajo peso al nacimiento y una mayor frecuencia de interrupciones voluntarias de la gestación entre el grupo de expuestos, siendo estas diferencias estadísticamente significativas. Además, se produjeron efectos adversos neonatales en un 5% de los niños con exposición a haloperidol, aunque la mayoría de ellos estaban expuestos a benzodicepinas²¹. Se han publicado también dos casos de discinesia tardía^{22,23} y otro con síntomas compatibles con un síndrome de abstinencia (hipotermia, hipotonía)²⁴, tras exposiciones prenatales.

Respecto al resto de fármacos antipsicóticos señalados en la Tabla 1 (las **ortopramidas**, la **loxapina** y la **pimozida**) se ha publicado un número muy escaso de trabajos, la mayoría de ellos se limitan a la descripción de casos aislados²⁵.

2. ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Los fármacos pertenecientes a este grupo tienen una afinidad mayor por los receptores de la serotonina y menor por los receptores dopaminérgicos que los antipsicóticos típicos. Esto les confiere el beneficio de producir menos efectos extrapiramidales, si bien su uso se ha relacionado con otros efectos adversos tales como hiperglucemia o intolerancia a la glucosa (con la utilización de clozapina u olanzapina) e incremento de peso (tras el uso de estos dos fármacos y de quetiapina y risperidona). Estos efectos adversos se deben tener en cuenta para el tratamiento en mujeres embarazadas, ya que son factores de riesgo durante una gestación. Además, la mayoría de los antipsicóticos atípicos (a excepción de la amisulprida y de la risperidona) no producen prácticamente aumento de la prolactina, por lo que durante el tratamiento pueden producirse embarazos no planeados si no se utilizan los métodos anticonceptivos adecuados.

La **olanzapina** y la **clozapina** son los antipsicóticos atípicos sobre los que se ha estudiado un mayor número de casos con relación a exposiciones durante la gestación (en torno a 400 y 200 casos respectivamente, según un trabajo de revisión reciente)²⁵. No obstante, se han descrito casos de niños con diversas malformaciones congénitas (y concretamente 4 de ellos con defectos del cierre del tubo neural –DTN) expuestos a **olanzapina**²⁶⁻²⁸. Dado que se ha observado que las mujeres con esquizofrenia en tratamiento con antipsicóticos atípicos presentan una mayor frecuencia de obesidad y un menor consumo de ácido fólico

que las mujeres de la población general, la observación de DTN en su descendencia podría ser debido a estas características maternas y no al tratamiento²⁹. Por otra parte, respecto a otros efectos adversos derivados del empleo de olanzapina, hay que tener en cuenta que dentro de los antipsicóticos atípicos, es el que parece atravesar la placenta en mayor grado³⁰ y, por tanto, es el fármaco que teóricamente podría conllevar mayor riesgo de efectos adversos perinatales (tales como bajo peso al nacimiento, ingreso en cuidados intensivos pediátricos).

En cuanto a la exposición prenatal a **clozapina**, también se han descrito varios casos de niños con malformaciones expuestas intraútero a este fármaco, aunque es muy difícil establecer si se deben o no al tratamiento materno. Respecto a los efectos adversos en recién nacidos de mujeres expuestas a clozapina en la última parte de la gestación, se han descrito casos con síndrome de niño hipotónico (*Floppy infant syndrome*), retinopatía, convulsiones y encefalopatía neonatal hipoxémica grave. Sin embargo, dado que el tratamiento se realizó en politerapia, esos efectos adversos no se pueden atribuir exclusivamente a la clozapina^{25,31}. Un dato importante que se ha sugerido³² es que, al igual que en los adultos, la clozapina podría inducir agranulocitosis fetal. Por tanto, teniendo en cuenta además que los niveles plasmáticos de clozapina del feto son superiores a los de la madre³³, es recomendable realizar, durante los seis primeros meses de vida, un estrecho seguimiento hematológico del niño que haya estado expuesto a clozapina durante la gestación.

La **quetiapina** es el antipsicótico atípico que atraviesa en menor grado la placenta³⁰. Se han publicado diversos trabajos sobre exposiciones a quetiapina durante la gestación, en los que se no se ha observado un incremento del riesgo para malformaciones congénitas ni un patrón malformativo común entre los niños nacidos con defectos congénitos^{17,27,34}. No obstante, el número de casos analizados en estos trabajos es muy pequeño para poder avalar la seguridad de su empleo durante el embarazo.

Con relación a la **risperidona**, además de los estudios sobre antipsicóticos atípicos mencionados anteriormente^{17,27,34}, se ha publicado un trabajo con datos obtenidos, tras su comercialización, por un sistema de farmacovigilancia (*Benefit Risk Management Worldwide Safety database*)³⁵. Aunque un número importante de seguimientos se perdieron, a la vista de los resultados, los autores del trabajo comentan que la risperidona no incrementa el riesgo para abortos espontáneos ni malformaciones congénitas. No obstante, se observaron casos de trastornos extrapiramidales autorresolutivos en los hijos de madres que consumieron risperidona en el último trimestre de la gestación.

Por último, sólo se han publicado tres casos de exposiciones a **aripiprazol**²⁵ durante la gestación y no existen datos sobre exposiciones a **amisulpride, ziprasidona** y **sertindol**.

No obstante, recientemente se ha publicado un trabajo en el que se compara el peso de recién nacidos expuestos y no expuestos a ambos tipos de antipsicóticos, cuyos resultados muestran que los hijos de madres tratadas con antipsicóticos atípicos tenían una media de peso mayor que los hijos de madres que tomaron antipsicóticos típicos³⁶.

Experiencia en el ECEMC

Para estudiar el consumo de antipsicóticos durante la gestación en nuestro medio, se ha analizado el grupo N05A de la clasificación ATC (Anatómico-Terapéutico-Químico)³. Dentro de este subgrupo, hemos eliminado los expuestos a litio (N05AN), considerando sólo el resto de los fármacos antipsicóticos, que a su vez hemos separado en dos grupos según fueran antipsicóticos típicos o antipsicóticos atípicos (Tabla 1).

Durante el período comprendido entre Enero de 1980 y Diciembre de 2007, en el ECEMC se ha controlado un total de 2.370.325 nacimientos, de los cuales 36.273 fueron recién nacidos con defectos congénitos y 34.837 fueron seleccionados como controles. Para el análisis se han excluido 664 casos (1,83% del total) y 278 controles (0,80% del total) porque no tenían especificados los datos sobre exposiciones a medicamentos. Por tanto, el total de casos y controles analizados fue de 35.609 y de 34.559 respectivamente.

En la Tabla 2 se especifica el consumo de antipsicóticos típicos y atípicos tanto en los casos como en los controles. Como se puede apreciar, el consumo de antipsicóticos típicos y atípicos es muy bajo tanto entre la población de casos del ECEMC como en la de controles, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en el consumo global entre la población de casos y la de controles de los dos grupos de antipsicóticos estudiados (Tabla 2).

Dentro del grupo de antipsicóticos típicos, hemos realizado a su vez una distribución del consumo por años (en los atípicos no se ha podido realizar por la muestra tan pequeña), valorando si existen diferencias de consumo entre los diferentes años mediante un Test de Homogeneidad (chi-cuadrado con K-1 grados de libertad), así como si existe alguna tendencia de incremento o descenso en el consumo a lo largo del tiempo mediante un Test de Tendencia Lineal (chi-cuadrado con 1 grado de libertad)³⁷. Como se puede observar en la Gráfica 1, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el consumo en los 28 años analizados ni en los casos ($\chi^2_{(27)}= 26,11$; $p=0,51$) ni en los con-

troles ($\chi^2_{(27)}= 17,07$; $p=0,93$). Tampoco hay una tendencia de incremento o de descenso de consumo en ninguna de los dos poblaciones ($\chi^2_{(1)}= 0,51$; $p=0,48$ en los casos, $\chi^2_{(1)}= 0,66$; $p=0,42$ en los controles).

La segunda parte del análisis, se realizó con los datos de las consultas recibidas en los servicios de información sobre teratógenos por fármacos antipsicóticos. En la Tabla 3 se especifica el número de usuarios que han consultado a ambos servicios durante el período estudiado (1991-2008), las consultas referidas a fármacos y cuántas personas consultaron por antipsicóticos típicos y atípicos. Como se observa, los porcentajes de consultas sobre ambos grupos de antipsicóticos son superiores en el SITTE. Además, al comparar los porcentajes de consultas sobre antipsicóticos típicos y atípicos, se observa que en el SITE son muy similares (0,83%

TABLA 2

CONSUMO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS Y ATÍPICOS EN LA POBLACIÓN DEL ECEMC (PERÍODO 1980-2007)

	CASOS (N= 35.609)	CONTROLES (N=34.559)	P
Antipsicóticos típicos	42 (0,12%)	32 (0,09%)	0,30
Antipsicóticos atípicos	6 (0,02%)	3 (0,01%)	0,51

GRÁFICA 1 DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DEL CONSUMO DE ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS EN EL ECEMC PERÍODO: 1980-2007

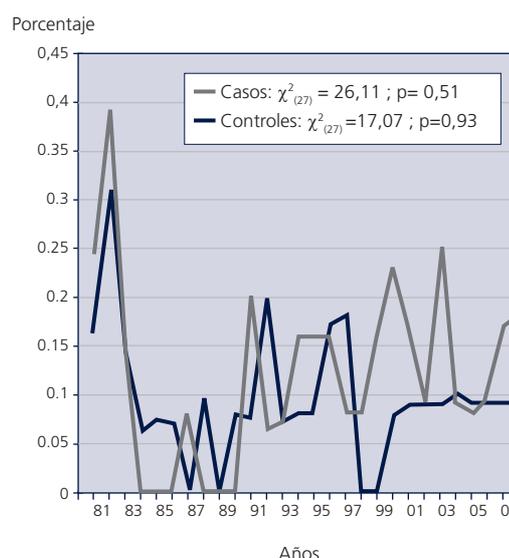
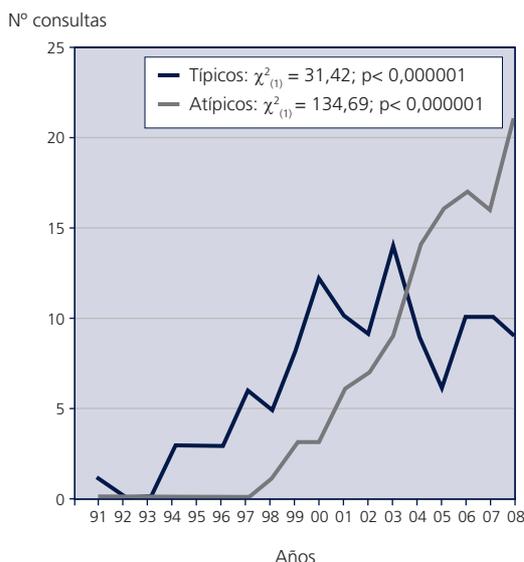


TABLA 3

**CONSULTAS REALIZADAS A LOS SERVICIOS DE INFORMACIÓN SOBRE TERATÓGENOS (SITE Y SITTE)
POR ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS Y ATÍPICOS (PERÍODO 1991-2008)**

	Nº USUARIOS	CONSULTAS POR FÁRMACOS	CONSULTAS POR ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS	CONSULTAS POR ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS	P
SITE	41.670	14.176	118 (0,83%)	113 (0,80%)	0,74
SITTE	16.055	12.217	294 (2,41%)	194 (1,59%)	0,0000078

**GRÁFICA 2
SITE (SERVICIO DE INFORMACIÓN
TELEFÓNICA PARA LA EMBARAZADA)
DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE LAS
CONSULTAS POR ANTIPSICÓTICOS
TÍPICOS Y ATÍPICOS
PERÍODO: 1991-2008**



por típicos y 0,80% por atípicos), mientras que en el SITTE, el porcentaje de consultas sobre antipsicóticos típicos (2,41%) es superior al de las consultas por antipsicóticos atípicos (1,59%), siendo esta diferencia (según se observa en la tabla mencionada) estadísticamente significativa.

Por otra parte, para detectar si el número de consultas por estos fármacos ha variado o no a lo largo del período de tiempo estudiado, en las Gráficas 2 y 3, se muestra la distribución por años de las consultas por antipsicóticos típicos y atípicos en el SITE y en el SITTE respectivamente. Tal como se aprecia en ambas gráficas, existe una tendencia estadísticamente significativa de incremento en el número de

llamadas tanto para los antipsicóticos típicos como para los atípicos en ambos servicios. No obstante, también se observa que el incremento en el número de llamadas por antipsicóticos atípicos es más acusado en el SITE y de los típicos en el SITTE.

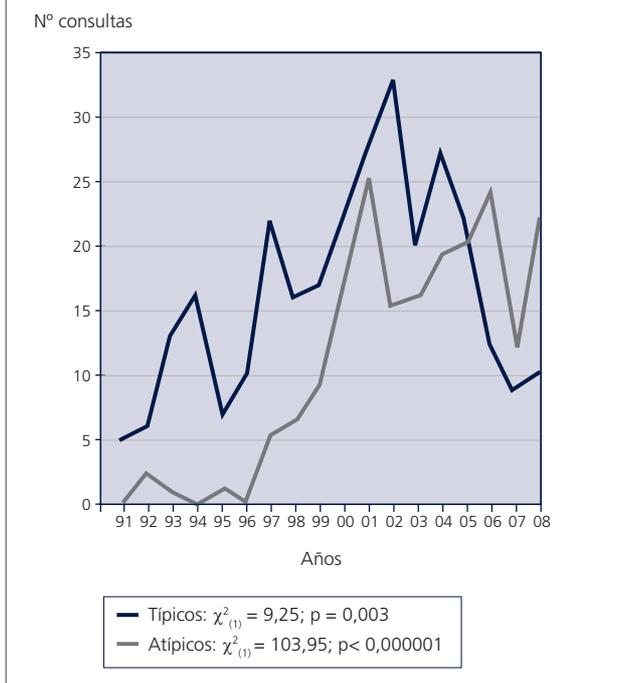
Al comparar los resultados de ambos análisis podemos observar las siguientes diferencias:

1. El consumo de ambos grupos de antipsicóticos es muy bajo en la muestra de los casos y de los controles del ECEMC. Sin embargo, el número de consultas recibidas en el SITTE y SITE por este tipo de fármacos, representa entre el 1 y el 2,5% de las consultas por medicamentos, lo que demuestra que aunque su consumo no es muy alto, son un grupo de fármacos que preocupan tanto a los profesionales médicos como a la población general. De hecho, junto con las benzodiazepinas, los antipsicóticos forman parte de los fármacos psicolépticos que, como venimos observando a lo largo de los años³⁸, constituyen siempre uno de los grupos terapéuticos más consultados en ambos servicios de información sobre teratógenos.
2. La distribución del consumo en el ECEMC a lo largo de los años no muestra diferencias estadísticamente significativas. Sin embargo, el número de consultas por fármacos antipsicóticos está incrementando de forma significativa en ambos servicios de información sobre teratógenos, lo que demuestra que son un motivo de preocupación, debido fundamentalmente a la falta de información existente sobre la seguridad de su empleo durante la gestación.

Comentarios

Al igual que para otros fármacos utilizados en psiquiatría, existen diversos trabajos que han tratado de elaborar directrices para el manejo clínico de las pacientes con problemas psiquiátricos durante la gestación^{39,40}. En la mayoría de ellos, quedan manifiestos dos aspectos importantes: por un lado que son pacientes que van a requerir necesariamente tratamiento para el control de su sintomatología y por otro lado, que existen muy pocos datos publicados sobre la

GRÁFICA 3
SITTE (SERVICIO DE INFORMACIÓN
TELEFÓNICA SOBRE
TERATÓGENOS ESPAÑOL)
DISTRIBUCIÓN POR AÑOS DE LAS
CONSULTAS POR ANTIPSICÓTICOS
TÍPICOS Y ATÍPICOS
PERÍODO: 1991-2008



utilización durante la gestación de los fármacos empleados habitualmente en el tratamiento de este tipo de patologías. Además, en la mayoría de estos escasos trabajos publicados, no se incluyen datos suficientes para poder extrapolar conclusiones sobre la seguridad de su empleo durante el embarazo tales como si las pacientes estaban o no en tratamiento cuando se produjo la gestación, el momento del embarazo en el que tuvieron lugar las exposiciones a los fármacos antipsicóticos, así como la variabilidad individual en la respuesta a los diferentes tratamientos. Por tanto, es muy complicado establecer guías específicas de tratamiento. No obstante, sí es importante reseñar una serie de pautas generales a tener en cuenta:

- En primer lugar e independientemente de los fármacos utilizados, los embarazos en pacientes con trastornos psiquiátricos deben ser considerados como gestaciones de alto riesgo, ya que estas mujeres pueden tener hábitos de conducta poco saludables (malnutrición, mayor frecuencia de hábitos tóxicos, mayor riesgo de infecciones) y además se han descrito un mayor número

de complicaciones en los embarazos de estas pacientes⁴¹.

- El manejo de la gestación de estas pacientes debe ser una tarea multidisciplinar en la que deben colaborar y estar en contacto permanente tres eslabones fundamentales: los profesionales sanitarios encargados de la enfermedad mental de la mujer (psiquiatra, psicólogos, terapeutas), los profesionales encargados del seguimiento del embarazo (ginecólogos, matronas) y por último, y no menos importante, los familiares de la paciente (pareja, padres, etc). Estos últimos son fundamentales tanto en la toma de decisiones como en la colaboración en diferentes aspectos de la vida de la paciente (cumplimiento del tratamiento, hábitos saludables para el cuidado del embarazo, cumplimiento de los controles de la gestación, etc).
- Desde el punto de vista ginecológico, el seguimiento debe ser muy cuidadoso, ofreciendo a la paciente la posibilidad de realizar todas las pruebas encaminadas al despistaje de anomalías del desarrollo (screening bioquímico, ecografías de alta resolución, seguimiento ecográfico seriado, etc). Asimismo, se debería realizar un estrecho seguimiento médico de la gestación que debería incluir (sobre todo en el caso de que los antipsicóticos utilizados sean atípicos) un estricto control endocrinológico con determinaciones de la glucosa y de la Hb1Ac, del colesterol y de los triglicéridos, así como un control de la ganancia de peso materna.
- Es muy importante que, en el momento del parto, los neonatólogos conozcan la medicación que toma la madre y si la utilizó hasta el momento del parto o cuándo la dejó, así como los posibles efectos adversos que pueden producirse en el recién nacido, para poner en marcha un adecuado control y en su caso, las medidas terapéuticas oportunas.
- El pediatra de atención primaria encargado del control del niño en los primeros años de vida debería conocer la medicación que tomó la madre durante la gestación, realizando un cuidadoso seguimiento neurológico del niño. Asimismo, en el caso de que la paciente haya estado expuesta a **clozapina**, se podría valorar la realización de un control hematológico del recién nacido para descartar agranulocitosis.
- En cuanto a cuál o cuáles son los fármacos más adecuados para el control de los síntomas psicóticos durante la gestación, el aspecto más importante a reseñar es que **no existe una norma fija para el manejo de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo**. Lo que sí parece claro es que ante una mujer que se ha quedado embarazada siguiendo un tratamiento con antipsicóticos, lo más razonable es continuar con

el tratamiento si controla los síntomas de la paciente. El embarazo no es el mejor momento para realizar cambios en el tratamiento por el posible empeoramiento del estado de la paciente.

Referencias

- Diario Médico: El laboratorio del lenguaje (3 de Marzo de 2009). Disponible en : medicablogs.diariomedico.com/laboratorio/2009/03/03/antipsicotico-y-neuroleptico/
- Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Décima edición. Editorial McGraw Hill, 2002.
- Catálogo de Medicamentos 2008. Colección Consejo Plus. Editado por el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos.
- Farkas VG, Farkas G Jr. Teratogenic action of hyperemesis in pregnancy and of medication used to treat it. *Zentralbl Gynaekol.* 1971; 10: 325-330. NOMBRA EN REPROTOX.
- Heinonen OP, Slone D, Shapiro S. Birth Defects and Drugs in Pregnancy. Littleton-Publishing Sciences Group, 1977, pp 323, 437.
- Rumeau-Rouquette C, Goujard J, Huel G. Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology* 1977; 15: 57-64.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, Monson RR, Kaufman DW, Shapiro S. Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to congenital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 128: 486-488.
- McElhatton PR. The use of phenothiazines during pregnancy and lactation. *Reprod Toxicol.* 1992; 6 (6): 475-490.
- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry.* 1996; 153(5): 592-606.
- Tamer A, McKey R, Arias D, Worley L, Fogel BJ. Phenothiazine-induced extrapyramidal dysfunction in the neonate. *J Pediatr.* 1969; 75 (3): 479-480.
- Levy W, Wisniewski K. Chlorpromazine causing extrapyramidal dysfunction in newborn infant of psychotic mother. *N Y State J Med.* 1974; 74(4): 684-685.
- O'Connor M, Johnson GH, James DI. Intrauterine effect of phenothiazines. *Med J Aust.* 1981; 1(8): 416-417.
- Falterman CG, Richardson CJ. Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. *J Pediatr.* 1980;97(2):308-310.
- Meut C, Bavoux F, Cynober E, Lebrun F. Necrotizing enterocolitis in a newborn: maternal psychotropic drugs suspected. *Can J Psychiatry.* 1994 Mar;39(2):127.
- Ben-Amitai D, Merlob P. Neonatal fever and cyanotic spells from maternal chlorpromazine. *DICP.* 1991 Sep;25(9):1009-1010.
- Ergenekon E, Atalay Y, Tunaoglu S, Koc E. Transient heart block in a newborn due to maternal antipsychotic treatment during pregnancy. *Eur J Pediatr.* 2000 Jan-Feb;159(1-2):137-138.
- Reis M, Källen B. Maternal use of antipsychotics in early pregnancy and delivery outcome. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28: 279-288.
- Dieulangard P, Voignet J, Vidal JC. Sur un cas d'ectrophomélie peut-être d'origine médicamenteuse. *Bull Féd Sec Gynécol Obs-tét.* Lang Fr. 1966; 18:85-87.
- Kopelman AE, McCullum FW, Heggeness L. Limb malformation following maternal use of haloperidol. *JAMA.* 1975; 231:62-64.
- Van Waes A, Van de Velde E. Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidum. *J Clin Pharmacol.* 1969; 9: 224-237.
- Diav-Citrin O, Shechtman S, Ornoy S, Arnon J, Schaefer C, Garbis H, Clementi M, Ornoy A. Safety of haloperidol and penfluridol in pregnancy: a multicenter, prospective, controlled study. *J Clin Psychiatry.* 2005 Mar; 66(3):317-322.
- Sexon WR, Barak Y. Withdrawal emergent syndrome in an infant associated with maternal haloperidol therapy. *J Perinatol.* 1989 Jun; 9(2):170-172.
- Collins KO, Comer JB. Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. *Am J Health Syst Pharm.* 2003 Nov 1; 60(21):2253-2255.
- Mohan MS, Patole SK, Whitehall JS. Severe hypothermia in a neonate following antenatal exposure to haloperidol. *J Paediatr Child Health.* 2000 Aug; 36(4):412-413.
- Gentile S. Antipsychotic therapy during early and late pregnancy. A systematic review. *Schizophr Bull.* 2008 Sep 11 [Epub ahead of print].
- Biswasl PN, Wilton LV, Pearce GL, Freemantle S, Shakir SA. The pharmacovigilance of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacol.* 2001; 15(4): 265-271.
- McKenna K, Koren G, Tetelbaum M. Pregnancy outcome of women using atypical antipsychotic drugs: a prospective comparative study. *J Clin Psychiatry.* 2005; 66: 444-449.
- Arora M, Prahara SK. Meningocele and ankyloblepharon following in utero exposure to olanzapine. *Eur Psychiatry.* 2006; 21: 341-346.
- Koren G, Cohn T, Chitayat D, Kapur B, Remington G, Reid DM, Zipsursky RB. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. *Am J Psychiatry.* 2002; 159(19): 136-137.
- Newport DJ, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, Knight BT, Gibson BB, Viguera AC, Owens MJ, Nemeroff CB, Stowe ZN. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry.* 2007 Aug; 164(8):1214-1220.
- Nguyen HN, Lalonde P. Clozapine and pregnancy. *Encephale.* 2003 Mar-Apr;29(2):119-124. Review. (Abstract).
- Pinkofsky HB, Fitz-Gerald MJ, Reeves RR. Psychotropic treatment during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 1997 May; 154(5):718-719.
- Barnas C, Bergant A, Hummer M, Saria A, Fleischhacker WW. Clozapine concentrations in maternal and fetal plasma, amniotic fluid, and breast milk. *Am J Psychiatry.* 1994 Jun;151(6):945.
- Paulus W, Sabine S, Karl S, Frank S. Atypical antipsychotics in early pregnancy. Presentado en la 33ª Conferencia Anual de la Sociedad Europea de Teratología, Septiembre 2005, The Netherlands. Publicado en *Reprod Toxicol.* 2005; 20: 477-478.
- Coppola D, Russo LJ, Kwartia RF Jr, Varughese R, Schmider J. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf.* 2007; 30(3): 247-264.
- Newham JJ, Thomas SH, MacRitchie K, McElhatton PR, McAllister-Williams RH. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry.* 2008; 192 (5): 333-337.

37. Armitage P. Statistical methods in medical research. Wiley. Ed. Nueva York. 1971.
38. Rodríguez-Pinilla E, Mejías Pavón C, Fernández Martín P, García-Benítez MR, Real Ferrero MM, Martínez-Frías ML. Actividad de los Servicios de Información sobre Teratógenos (SITTE y SITE) durante el año 2007 y análisis de los datos sobre técnicas de reproducción asistida en el SITE. Bol ECEMC Rev Dismor Epidemiol. 2008; V(7): 114-118. Acceso: http://bvs.isciii.es/mono/pdf/CIAC_07.pdf
39. Einarson A, Boskovic R. Use and safety of antipsychotic drugs during pregnancy. J Psychiatr Pract. 2009; 15(3): 183-192.
40. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. Obstet Gynecol. 2008; 111(4): 1001-1020.
41. Schneid-Kofman N, Sheiner E, Levy A. Psychiatric illness and adverse pregnancy outcome. Int J Gynaecol Obstet. 2008 Apr;101(1):53-56. Epub 2007 Dec 20.