

 **Editorial**

Tratamiento con antipsicóticos en la gestante toxicómana

José Manuel Bertolín Guillén

Doctor. Psiquiatra. Jefe de Sección

Unidad de Hospitalización Psiquiátrica. Servicio de Psiquiatría

Departamento de Salud Valencia-Arnau de Vilanova-Llíria. Agencia Valenciana de Salud (Generalitat Valenciana)

Los antipsicóticos atípicos han remplazado a los típicos, clásicos o neurolépticos como opción de primera línea o adyuvante en los trastornos mentales que se pueden tratar con antipsicóticos. Estos trastornos son las psicosis esquizofrénicas y otras psicosis, episodios maníacos, graves trastornos de la personalidad (Bertolín, 2008) y graves trastornos relacionados con sustancias (debidos a su consumo o inducidos por ellas), principalmente. Muchos de esos trastornos inciden de pleno por primera vez o recurren durante la edad reproductiva de la mujer.

Respecto a los trastornos relacionados con sustancias (drogas), se ha asociado el consumo prenatal de las mismas con complicaciones del embarazo, disminución del crecimiento fetal, nacimientos prematuros, déficits neuroconductuales posnatales y síndrome de abstinencia neonatal. La exposición intraútero al etanol en madres con dependencia puede causar además cualquier trastorno del espectro del síndrome alcohólico-fetal, así como condicionar negativamente el posterior fenotipo conductual de los

niños. Los padres que consumen sustancias son más propensos a tener problemas de violencia doméstica, tener menos interacciones positivas con sus hijos y favorecer menos su estimulación intelectual (Mills *et al.*, 2009; Staroselsky *et al.*, 2009). En una cohorte de mujeres gestantes toxicómanas, la mayoría dependientes a opioides (Walton-Moss *et al.*, 2009), hubo un 39% de nacimientos prematuros y los factores de riesgo asociados a éstos fueron la propia percepción subjetiva de tener peor estado de salud, el consumir cocaína como sustancia principal y el número de tratamientos previos de sus conductas adictivas.

En las gestantes afectas de trastornos relacionados con sustancias, con o sin diagnóstico dual con otros trastornos mentales no relacionados con ellas, puede ser conveniente mantener o incluso iniciar un tratamiento con antipsicóticos. Sin tratamiento adecuado muchas de esas mujeres seguirán consumiendo sustancias a pesar de su embarazo (Della Grotta *et al.*, 2009), lo que indudablemente es el peor perjuicio previsible para la madre y el

— Correspondencia a: _____
C/ San Clemente, 12
46015-Valencia (España, UE)
Tel.: +34963868500
Fax: +34963868726
E-mail: bertolin_jma@gva.es



feto. En los trastornos relacionados con sustancias siempre hay un menor control cognitivo de la propia conducta y si se añade otro trastorno mental grave el resultado para el autogobierno del sujeto es a menudo dramático. Por eso se discute desde la bioética cuán directivo debiera ser el asesoramiento médico que se proporciona a la gestante en esas condiciones (Hyman, 2007; Desai y Chandra, 2009) siempre, claro está, que se dé o pueda darse en la gestante una comprensión adecuada y completa del problema. Hay acuerdo general en que no debe haber reparos desde el punto de vista ni bioético ni legal en la prescripción de antipsicóticos cuando haya concordancia con las indicaciones especificadas en las correspondientes fichas técnicas. Cuando no sea así será más adecuado solicitar el uso compasivo del antipsicótico y, si es posible, obtener el consentimiento informado de la gestante, su tutor o su pareja.

Ahora bien, así como hay datos abundantes de la seguridad para la madre y el feto con el uso de los antipsicóticos típicos, la información es más limitada para los atípicos. Los típicos que se comercializan en España con más información sobre su seguridad reproductiva son el haloperidol, flufenazina, perfenazina, clorpromazina y trifluoperazina. Pero también parecen relativamente seguros el flupentixol, levomepromazina y pimozida. Todos ellos están incluidos en la categoría C de riesgo reproductivo de la *US Food and Drug Administration* (FDA) o del *Australian Drug Evaluation Committee* (ADEC), excepto la pimozida y el tiotixeno que lo están en la categoría más favorable BI de la ADEC. La categoría C de la FDA indica que no hay estudios conocidos al respecto en humanos ni en animales, o que los estudios en animales han demostrado que pueden originar malformaciones, pero

los estudios controlados con gestantes no han mostrado casos de teratogenia. La BI del ADEC indica que no hay pruebas de daño fetal en estudios en animales y que su uso conocido en mujeres embarazadas es muy limitado, pero sin pruebas de daño fetal (Bertolín y Soler, 2009; Soler y Bertolín, eds., 2009).

De especial importancia son los posibles efectos secundarios de tipo pseudoparkinsoniano que pueden inducirse con los antipsicóticos típicos en los fetos y recién nacidos de las gestantes tratadas y que en ciertos casos obligarían a la doble exposición de aquéllos a los medicamentos antiparkinsonianos anticolinérgicos necesarios para revertirlos. La mayoría de los antipsicóticos atípicos que se comercializan actualmente en España (amisulprida, aripiprazol, clozapina, olanzapina, paliperidona, quetiapina, risperidona, sertindol y ziprasidona) producen pocos o ningún efecto pseudoparkinsoniano y además son más eficaces en los síntomas negativos y cognitivos de las esquizofrenias, de ahí que se prefieran prácticamente siempre. Pero también es cierto que estos últimos incrementan el riesgo de complicaciones metabólicas en las mujeres embarazadas, así como que aumentan ligeramente el riesgo de recién nacidos grandes y con peso al nacer significativamente mayor comparado con las tratadas con antipsicóticos típicos (el riesgo parece ser superior para la olanzapina). El único antipsicótico atípico incluido en la categoría B de la FDA (no hay ninguno en la A) es la clozapina, categoría que conlleva la aceptación general de medicamento seguro. Su inclusión en esa categoría data de 1997, pero en 2007 la ADEC lo clasificó en la categoría C y ese mismo año el *National Institute for Health and Clinical Excellence del Reino Unido* (NICE, 2007) no recomendó su prescripción rutinaria por el riesgo de agranulocitosis en el feto.



En 2008 el *American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG, 2008) de EEUU recomendó no usar rutinariamente antipsicóticos atípicos en el embarazo, aunque sí mantenerlos si se había producido la gestación inadvertidamente durante el tratamiento para no someter al feto a la exposición ex novo a los antipsicóticos típicos.

En muchos pacientes psicóticos con trastornos comórbidos por consumo de sustancias pueden ser necesarias dosis mayores de antipsicóticos y esto es válido también para las gestantes. El etanol, al igual que la mayoría de las sustancias capaces de generar abuso, ejerce sus efectos de refuerzo positivo por la liberación de dopamina en el núcleo accumbens, mediada por la activación de la neurotransmisión opioidérgica: el etanol estimula los receptores 5-HT_{2C} y a dosis altas antagoniza los receptores NMDA; se estimula la liberación de glutamato que a su vez estimula la liberación dopaminérgica. Los psicoestimulantes favorecen asimismo la liberación de glutamato, disminuyen la transmisión dependiente del ácido γ -aminobutírico (GABA) en el estriado a través de la estimulación de los receptores D₂ y producen hipersensibilidad dopaminérgica. Tales mecanismos subyacentes en el agravamiento de psicosis como las esquizofrénicas pueden ser tratados más adecuadamente con los antipsicóticos atípicos. Estos pueden ser especialmente útiles si hay un diagnóstico dual concurrente de trastorno relacionado con el etanol, opioides, nicotina o psicoestimulantes.

En efecto, los antipsicóticos típicos de elevada potencia y mayor afinidad por los receptores D₂ (como la butirofenona haloperidol, las fenotiazinas flufenazina y trifluoperazina, o la difenilbutilpiperidina pimozida), pueden

generar en el corto plazo un efecto de hipodopaminergia que agrave la inherente al consumo crónico y dependiente de sustancias, y que dé como resultado un incremento agudo del *craving*. En el medio plazo pueden provocar una sensibilización receptorial que convierta los consumos ocasionales de sustancias en refuerzos muy positivos. Por todo lo dicho y considerando cada caso de manera comprensiva e individual, no puede ser de aplicación en las gestantes toxicómanas la recomendación general para las gestantes de restringir el uso de los antipsicóticos atípicos, sino más bien habría que invertirla a su favor sobre los típicos. Estos últimos será más adecuado prescribirlos en gestantes solo cuando no haya en concurrencia transversal un diagnóstico dual con trastornos relacionados con sustancias.

Para terminar, los clínicos seguiremos enfrentándonos al dilema de tratar o no con antipsicóticos, sean típicos o atípicos, a las gestantes toxicómanas con o sin dualidad diagnóstica. Pero no hay que olvidar que inseparablemente ligado al conocimiento de la mejor información biomédica al respecto (aunque no sea de la mejor calidad científica), al médico le corresponde ejercitar siempre la virtud aristotélica de la prudencia. En este mismo número de la REVISTA ESPAÑOLA DE DROGODEPENDENCIAS se reseña por el profesor titular de psiquiatría Lorenzo Livianos el pequeño libro de bolsillo: "Antipsicóticos en el embarazo y la lactancia" (Soler y Bertolín, eds., 2009) que he tenido el honor de coeditar con el farmacéutico y jefe de servicio Dr. Enrique Soler. Agradezco en nombre de todos los autores del libro las elogiosas palabras del profesor Livianos. Los autores esperamos que el libro contribuya a recapitular y difundir ese mejor conocimiento científico al que antes me refería.



BIBLIOGRAFÍA

ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. (2008) ACOG Practice Bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008. Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstetrics and Gynecology*, 111 (4), 1001-1020.

Bertolín Guillén, J.M. (2008) Tratamiento farmacológico de los trastornos de la personalidad: actualización. *Revista Española de Drogodependencias*, 33 (1), 8-18.

Bertolín Guillén, J.M. y Soler Company, E. (2009) Uso de antipsicóticos durante el embarazo y la lactancia. *Revista de Psiquiatría y Salud Mental* (Barcelona), 2 (3), 138-145.

Della Grotta, S., Lagasse, L.L., Arria, A.M., Derauf, C., Grant, P., Smith, L.M., Shah, R., Huestis, M., Liu, J. y Lester, B.M. (2009) Patterns of methamphetamine use during pregnancy: results from the Infant Development, Environment, and Lifestyle (IDEAL) Study. *Maternal and Child Health Journal*, Jun 30. [Publicado antes de su impresión].

Desai, G. y Chandra, P.S. (2009) Ethical issues in treating pregnant women with severe mental illness. *Indian Journal of Medical Ethics*, 6 (2), 75-77. Fe de erratas en *Indian Journal of Medical Ethics*, 6 (3), 172.

Hyman, S.E. (2007) The neurobiology of addiction: implications for voluntary control of behavior. *The American Journal of Bioethics*, 7 (1), 8-11.

Mills, R.M., Siever, J.E., Hicks, M., Badry, D., Tough, S.C. y Benzies, K. (2009) Child guardianship in a Canadian home visitation program for women who use substances in the perinatal period. *The Canadian Journal of Clinical Pharmacology*, 16 (1), e126-e139.

National Institute for Health and Clinical Excellence. (2007) *Antenatal and postnatal mental health. Clinical Guideline 45*. [Online] Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nice-media/pdf/CG045NICEGuidelineCorrected.pdf>. NICE [Acceso 31 agosto 2009].

Soler Company, E. y Bertolín Guillén, J.M. (eds.) (2009) *Antipsicóticos en el embarazo y la lactancia*. Valencia, Goaprint-Asociación para la Investigación Sanitaria (AISSA).

Staroselsky, A., Fantus, E., Sussman, R., Sandor, P., Koren, G. y Nulman, I. (2009) Both parental psychopathology and prenatal maternal alcohol dependency can predict the behavioral phenotype in children. *Paediatric Drugs*, 11 (1), 22-25.

Walton-Moss, B.J., McIntosh, L.C., Conrad, J. y Kiefer, E. (2009) Health status and birth outcomes among pregnant women in substance abuse treatment. *Women's Health Issues*, 19 (3), 167-175.