



GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Selección y uso racional de antipsicóticos en
embarazo y lactancia

Selection and rational use of antipsychotics in
pregnancy and lactation

Autor/a: Ana Pila Peña

Director/es: Álvaro Díaz Martínez

Santander, 5 de junio de 2024

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	5
2.	PSICOSIS	5
2.1	TRASTORNOS PSICÓTICOS	5
2.2	EPIDEMIOLOGÍA.....	6
3	ESQUIZOFRENIA	8
3.1	MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO	8
3.2	EPIDEMIOLOGÍA Y DIFERENCIA ENTRE SEXOS	10
3.3	TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA.....	10
4	CONTEXTO GENERAL SOBRE EL USO DE ANTIPSICÓTICOS	12
5	ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO Y LA LACTANCIA	13
5.1	PLACENTA	13
5.2	LACTANCIA.....	16
6	CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO	17
7	VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL USO DE ANTIPSICÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA	20
7.1	EMBARAZO	20
7.2	LACTANCIA.....	22
7.3	DIFERENTES CONTEXTOS CLÍNICOS POSIBLES	22
8	FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS	23
8.1	CLASIFICACIÓN.....	23
8.1.1	Antipsicóticos de Primera Generación	23
8.1.2	Antipsicóticos de Segunda Generación.....	24
8.2	INDICACIONES SEGÚN FICHA TÉCNICA Y EFECTOS ADVERSOS	24
8.3	RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ANTIPSICÓTICOS: GUÍAS TERAPÉUTICAS...	33
9.	CASO CLÍNICO A MODO DE EJEMPLO	36
10.	CONCLUSIÓN	37
11.	BIBLIOGRAFÍA:	38

RESUMEN

El tratamiento de los trastornos psicóticos en mujeres embarazadas y lactantes presenta desafíos únicos debido a los potenciales riesgos para el feto y el lactante.

El uso de fármacos antipsicóticos en mujeres en edad fértil está muy extendido en la actualidad, ya que este periodo vital de las mujeres coincide con el de inicio de muchas enfermedades mentales. La prevalencia de trastornos psicóticos en mujeres en edad reproductiva y la importancia de mantener la estabilidad mental de la madre subrayan la necesidad de directrices claras y basadas en la evidencia para el tratamiento de estas condiciones durante el embarazo y la lactancia.

Las mujeres tienden a presentar una absorción, distribución, metabolismo y velocidades de eliminación de fármacos más lentas que los hombres. A esto se le añade la complejidad del embarazo, debido al cambio fisiológico del organismo, que puede alterar aún más estos parámetros farmacocinéticos. Por ello, durante el embarazo, se requiere ajuste de dosis y monitorización constante, para asegurar tanto la eficacia terapéutica como la minimización de riesgos potenciales para el feto. Asimismo, durante la lactancia el riesgo de transferencia del fármaco a través de la leche materna y sus posibles efectos en el lactante también han de ser considerados.

Palabras clave: fármacos antipsicóticos, embarazo, lactancia, farmacocinética y efectos adversos.

ABSTRACT

Treatment of psychotic disorders in pregnant and lactating women presents unique challenges due to the potential risks to the fetus and infant.

The use of antipsychotic drugs in women of childbearing age is now widespread, as this period of women's lives overlaps with the onset of many mental illnesses. The prevalence of psychotic disorders in women of childbearing age and the importance of maintaining maternal mental stability emphasize the need for clear evidence-based guidelines for the treatment of these conditions during pregnancy and lactation.

Women tend to have slower drug absorption, distribution, metabolism and elimination rates than men. Added to this is the complexity of pregnancy, due to the physiological changes in the body, which can further alter these pharmacokinetic parameters. Therefore, during pregnancy, dose adjustment and constant monitoring are required to ensure both therapeutic efficacy and minimization of potential risks to the fetus. Likewise, during lactation, the risk of drug transfer through breast milk and its possible effects on the infant must also be considered.

Key words: antipsychotic drugs, pregnancy, lactation, pharmacokinetics and adverse effects.

1. INTRODUCCIÓN

La decisión de pautar o no medicación durante el embarazo es muy controvertida en muchos casos, puesto que hay que tener en cuenta los riesgos y beneficios que puede acarrear tanto en la madre como en el feto. Mientras que cuando la situación en la que nos encontremos es mortal, indudablemente se prescriben, si la enfermedad no es rápidamente letal, el modo de proceder no está tan claro ⁽¹⁾.

Las enfermedades psiquiátricas representan el 7% del total de enfermedades de la población mundial. Una considerable parte de la población afectada por estas enfermedades son las mujeres embarazadas, ya que la edad fértil de las mujeres coincide con la de inicio de muchas de ellas ⁽²⁾. Alrededor del 15% de mujeres embarazadas padecen una enfermedad psiquiátrica y el 10-13% de los fetos están expuestos a fármacos psicotrópicos ⁽¹⁾.

Concretamente los trastornos psicóticos, cuentan con una prevalencia del 2-3%. La máxima incidencia del primer episodio de psicosis es entre los 15 y 30 años, con un debut previo a los 35 en el 80% de los casos, franja de edad fértil para la población femenina ⁽³⁾. La incidencia es mayor en una etapa vital definitoria para el resto de la vida de una persona, y en la cual, además se le añade la posible simultaneidad de un embarazo, lo que dificulta mucho más el proceso y hace más complejo el manejo terapéutico.

En cuanto al contexto socioeconómico, en la psicosis la esperanza de vida disminuye aproximadamente entre 15 y 20 años. Es la tercera enfermedad cerebral, tras los trastornos de personalidad y la demencia, con mayor coste. En efecto, los costes indirectos asociados a este trastorno fueron similares a los atribuibles a la diabetes mellitus en Estados Unidos en 2002 ⁽³⁾.

2. PSICOSIS

2.1 TRASTORNOS PSICÓTICOS

La psicosis está presente en muchas enfermedades psiquiátricas, neurológicas y médicas. Se refiere a un cuadro clínico presente en un grupo de trastornos mentales graves en los que encontramos, principalmente una pérdida de conexión con la realidad por parte del paciente, constatándose esta mediante la detección de delirios, alucinaciones, trastornos del curso y la forma del pensamiento además de comportamientos extraños e inapropiados ⁽³⁻⁵⁾.

Hay múltiples enfermedades en las que podemos encontrar síntomas psicóticos, por ejemplo en depresiones graves, trastornos bipolares, trastorno delirante crónico (paranoia), demencias, el delirium tremens o algunas psicosis infantiles. También puede estar inducida por tóxicos, tras el consumo de alcohol, anfetaminas, cannabis, cocaína, alucinógenos, opioides, fenciclidina o algunos hipnóticos. Y además los encontramos en la enfermedad “paradigma” de las psicosis que es la esquizofrenia ^(4,6).

En el manual DSM-5 encontramos los nueve trastornos psicóticos diagnósticos: la esquizofrenia, el trastorno esquizoafectivo, el trastorno esquizofreniforme, el trastorno psicótico breve, el trastorno delirante, el trastorno psicótico inducido por sustancias, el trastorno psicótico secundario a enfermedad médica, la catatonía asociada a enfermedad médica y el trastorno psicótico no especificado ⁽⁷⁾.

2.2 EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que el 3% de las personas experimentan algún episodio psicótico a lo largo de su vida, entre un 0,5 y 1% esquizofrenia ^(5,8). En España, la psicosis en conjunto afecta al 1,2% de la población (1,4% mujeres, 1,1% hombres) ⁽⁸⁾.

En esta tabla podemos observar la prevalencia de psicosis en España desglosada en cuanto al cuadro en el que tiene contexto estos episodios de psicosis. Los datos han sido recogidos de 4,8 millones de historias clínicas de la Base de Datos Clínicos de Atención Primaria (BDCAP) ⁽⁸⁾.

Tabla 1. Prevalencia de trastornos psicóticos en España

Trastorno	Prevalencia Total	Prevalencia en Mujeres	Prevalencia en Hombres	Notas adicionales
<u>Psicosis afectiva</u>	7,2‰	9,6‰	4,8‰	Aumenta con la edad. Hasta el 2% en mujeres de 65 a 84 años (0,8% en hombres) Incluye: manía, hipomanía, depresión maníaca y ciclotimia.
<u>Esquizofrenia</u>	3,7‰	2,9‰	4,5‰	Frecuencia y diferencias por sexo crecientes hasta los 50 años
<u>Psicosis No Especificadas</u>	1,9‰	1,8‰	2‰	Incluye: psicosis agudas, reactivas, transitorias, y puerperales de causa no orgánica. 7,5‰ siendo mujeres de 90 o más años
<u>Psicosis Orgánica</u>		30-35‰	17-25‰	Principalmente en mayores de 80 años

Distribución de tipos de psicosis en España con datos extraídos de BDCAP ⁽⁸⁾.

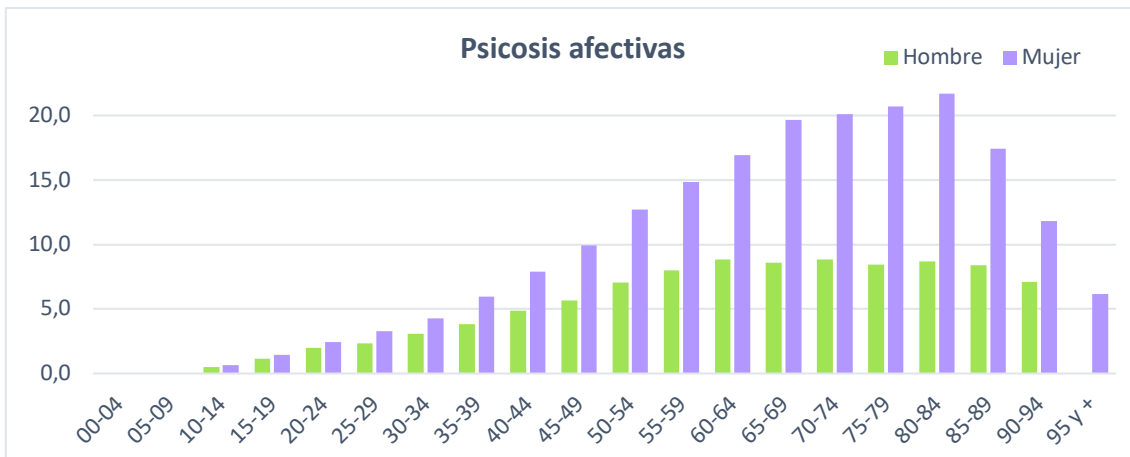


Figura 1. Gráfico prevalencia psicosis afectiva por sexos en España según BCDAP. Elaboración propia a partir de datos de Excel asociado a documento de bibliografía ⁽⁸⁾.

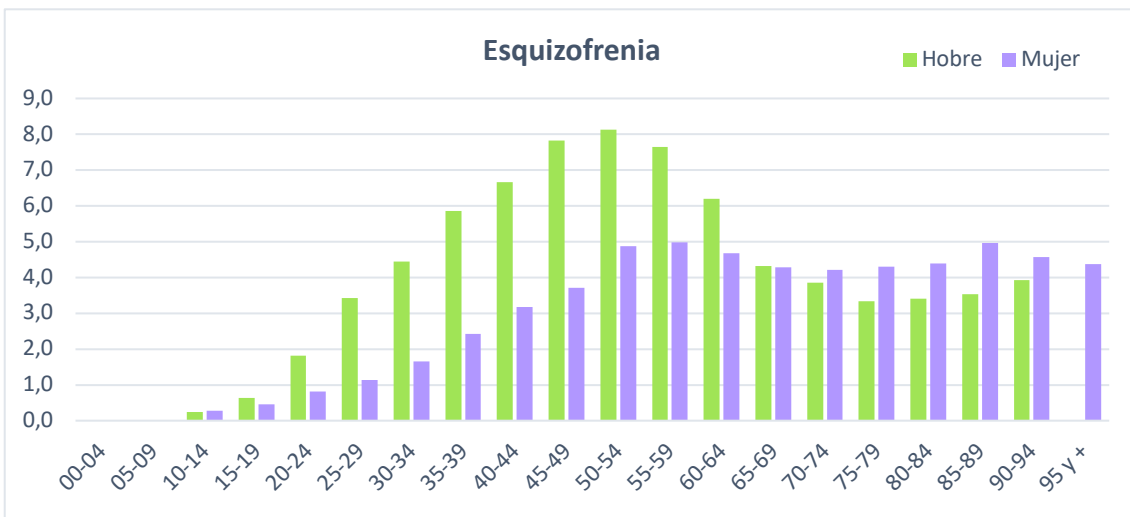


Figura 2. Gráfico prevalencia esquizofrenia por sexos en España según BCDAP. Elaboración propia a partir de datos de Excel asociado a documento de bibliografía ⁽⁸⁾.

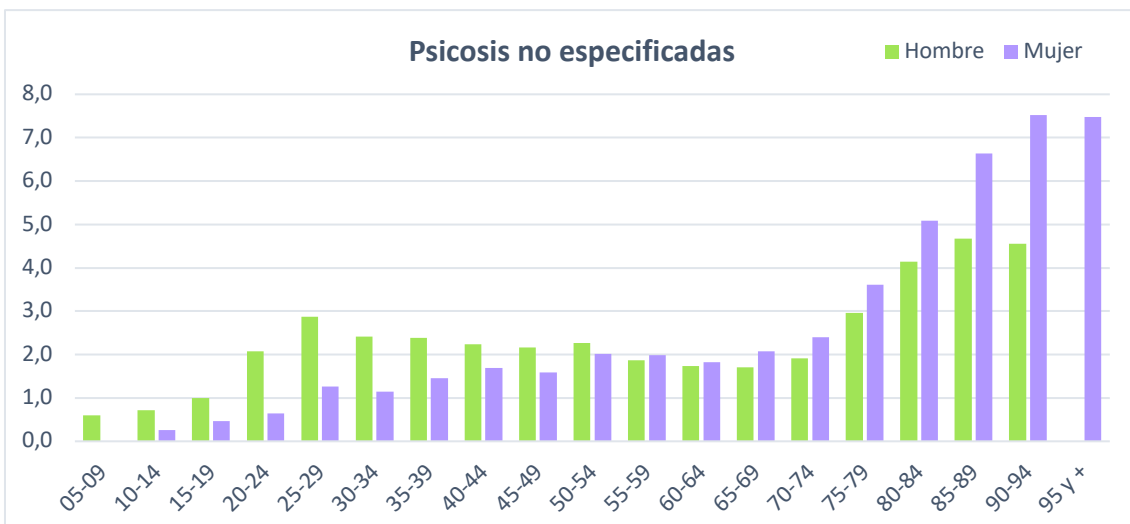


Figura 3. Gráfico prevalencia psicosis no especificadas por sexos en España según BCDAP. Elaboración propia a partir de datos de Excel asociado a documento de bibliografía ⁽⁸⁾.



Figura 4. Gráfico prevalencia psicosis orgánica por sexos en España según BCDAP. Elaboración propia a partir de datos de Excel asociado a documento de bibliografía ⁽⁸⁾.

Podemos observar un predominio de psicosis en las mujeres si las contemplamos en su totalidad, pero una mayor prevalencia de esquizofrenia en hombres.

Como se puede apreciar, los síntomas psicóticos están presentes tanto en un gran número de la población, como en diversas patologías con lo que su tratamiento específico beneficia a un amplio sector de la población. Por ello el uso de los fármacos responsables de su control deben ser conocido y manejado por el total del gremio médico.

3 ESQUIZOFRENIA

La esquizofrenia es una enfermedad crónica, deteriorante y con mucha morbilidad asociada que afecta aproximadamente al 1% de la población mundial. Su inicio típico es entre los 18 y 23 en hombres y entre los 25 y 35 en mujeres. Se caracteriza por la presencia de dos tipos de síntomas que se han denominado como positivos y negativos.

3.1 MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y DIAGNÓSTICO

En la mayoría de los pacientes podemos encontrar un periodo prodrómico en el que, como factor a destacar, se produce un deterioro en el funcionamiento personal. Esto incluye aislamiento social y disminución del interés en actividades cotidianas, falta de higiene personal, comportamiento inusual, alteración de la comunicación, problemas de memoria y atención, afecto inapropiado y experiencias perceptivas inusuales acompañadas de ideas poco comunes. Durante este periodo de tiempo, estas personas sienten que su interpretación de la relación con el entorno en el que están acostumbrados a vivir es en cierta forma diferente, aunque no lo sepan identificar con algo en específico. La gente que los rodea sin embargo sí que percibe la alteración progresiva de la conducta del afectado ^(4,5,7,9).

Tras esta fase, comienza otra más florida, puesto que es en la que aparecen los síntomas positivos de la enfermedad, debido a los cuales el comportamiento y el discurso se manifiestan alterados y lo podemos observar. Cuando la fase aguda remite, los síntomas positivos pueden disminuir, pero los negativos permanecerán ^(4,5,7). Durante el curso de la enfermedad, estos últimos suelen empeorar y acabar produciendo un deterioro grave de la persona. Además, se le suman los síntomas cognitivos, que aparecen en dos tercios de las personas con esquizofrenia ⁽⁹⁾, que también suelen ir empeorando con el paso de los años y aumenta el nivel de discapacidad. Tenemos una enfermedad que incluso con el tratamiento y supresión de los episodios psicóticos, es extremadamente limitante para la vida del enfermo.

Tabla 2. Síntomas de la Esquizofrenia.

Síntomas Esquizofrenia		
POSITIVOS	NEGATIVOS	COGNITIVOS
<ul style="list-style-type: none"> • Alucinaciones • Ideas delirantes • Conducta extraña • Trastorno pensamiento 	<ul style="list-style-type: none"> • Aplanamiento afectivo • Alogia • Abulia y apatía • Anhedonia, asocialidad • Atención 	<ul style="list-style-type: none"> • Atención • Concentración • Memoria • Proceso de información y toma de decisiones

Propia a partir de DSM-V.

Para el diagnóstico de esta enfermedad se precisa de ^(6,7):

- A. La presencia de al menos dos de estos síntomas presentes significativamente a lo largo de un mes: delirios, alucinaciones, discurso o comportamiento desorganizado o catatónico y síntomas negativos.
- B. El nivel de funcionamiento autónomo en el autocuidado, la ocupación que desempeñen y las relaciones interpersonales estará muy por debajo del propio previo.
- C. Los signos del trastorno deberán estar presentes al menos durante 6 meses, incluyendo 1 mes con presencia de síntomas A.
- D. Haber descartado la posibilidad de que se trate de un trastorno esquizoafectivo.
- E. No es compatible con los efectos fisiológicos posibles de una sustancia u otra enfermedad orgánica.
- F. Si existe un antecedente de trastorno de la comunicación en la infancia, la presencia necesaria de delirios o alucinaciones específicamente se prolonga pasado el mes.

3.2 EPIDEMIOLOGÍA Y DIFERENCIA ENTRE SEXOS

Aunque la prevalencia de la esquizofrenia es similar entre hombres y mujeres, la incidencia es más alta en hombres, con una relación de 1,4:1. La esquizofrenia entre la población de mujeres, como ya hemos comentado se desarrolla en la tercera década de la vida, mientras que en los hombres da comienzo en una edad más temprana, entre los 18 y 23. Además, en el caso de las mujeres encontramos un segundo pico de inicio de enfermedad entre los 40 y 50 años (2,7,10).

Los hombres suelen experimentar en mayor grado los síntomas negativos y cognitivos, mientras que en las mujeres predominan los síntomas afectivos (11).

Las mujeres con esquizofrenia tienen más probabilidades de mantener su sistema de apoyo social después de enfermar, casarse, tener hijos o un empleo. Su calidad de vida es superior a la de los hombres con esquizofrenia hasta aproximadamente los cuarenta años. Superada esta edad, va disminuyendo y se vuelve indistinguible de la de los hombres. Las diferencias de género en la esquizofrenia parecen ser independientes de la cultura (11).

En relación con la mortalidad, los individuos con esquizofrenia tienen un riesgo de mortalidad dos a tres veces mayor que la población general, y las tasas de mortalidad estándar son más altas en mujeres que en hombres. Las muertes cardiovasculares y por cáncer son las principales causas, y están facilitadas por el estigma social que sigue existiendo en cuanto a los enfermos de esta patología, así como por los hábitos sedentarios, el deterioro cognitivo, uso de sustancias, consumo de tabaco y la medicación antipsicótica, que generan síndrome metabólico (11).

En cuanto al suicidio, las mujeres esquizofrénicas tienen más riesgo de suicidio que los hombres, puesto que en la población general la diferencia en la tasa de suicidios es mucho más amplia, estando por encima los hombres. En la población de enfermos de esquizofrenia esta diferencia se encuentra reducida, con lo que las mujeres esquizofrénicas, en relación con las que no lo son, tienen un riesgo mucho más aumentado que el de los hombres (11).

3.3 TRATAMIENTO DE LA ESQUIZOFRENIA

El tratamiento es multidisciplinar, pero como pilar fundamental y necesario está el uso de los antipsicóticos.

La trayectoria funcional de los trastornos psicóticos está fuertemente influenciada por la calidad y prontitud de la atención recibida durante los años iniciales tras la aparición de la sintomatología. Cuando no es tratada, se asocia con una recuperación más lenta o menos completa, un mayor riesgo de recaída y una peor evolución en los años siguientes. Se ha establecido convencionalmente que el intervalo de tiempo crítico para estas intervenciones oscila entre los dos y cinco años posteriores al inicio de los síntomas. Alrededor del 80% recaerá dentro de los 5 años de un primer episodio tratado, explicado en parte por el abandono del tratamiento (12).

El objetivo del tratamiento es el de minimizar la sintomatología e intentar ralentizar el avance de los síntomas negativos y cognitivos para permitir que el deterioro funcional de la persona sea el mínimo posible. Asimismo, estos fármacos utilizados, traen consigo muchos efectos adversos asociados que repercuten tanto a nivel físico como cognitivo en el paciente, con lo cual asociamos al tratamiento monitorización y manejo de las posibles efectos adversos y deletéreos de la medicación.

El tratamiento farmacológico empezó a estar disponible con el desarrollo de la clorpromazina en la década de 1950. El desarrollo de medicamentos antipsicóticos continúa hasta nuestros días, habiéndose desarrollado una amplia variedad de opciones de las que hablaremos en apartados posteriores. Por desgracia, no todos los pacientes responden a los antipsicóticos y seguimos encontrando esquizofrenias resistentes ⁽¹³⁾.

Es en estos casos en los cuales la vía farmacológica de tratamiento se agota, ya sea por contraindicación o por ausencia de eficacia, cuando se valora la opción de la terapia electroconvulsiva (TEC). Consiste en, bajo anestesia general, administrar pequeños estímulos eléctricos para desencadenar de manera intencionada una convulsión breve y controlada. Provoca cambios en la neuroquímica cerebral que pueden revertir los síntomas depresivos y psicóticos. En el contexto del embarazo requiere además de un enfoque multidisciplinar con obstetricia, medicina materno-fetal, psiquiatría y anestesiología ⁽¹⁴⁾.

A pesar del riesgo por la exposición fetal a anestésicos, relajantes musculares y convulsiones maternas, se ha constatado su uso sin incidencias significativas en el desarrollo fetal. Es una alternativa eficaz y segura para mitigar los síntomas psiquiátricos en mujeres embarazadas valorando su aplicación de manera individualizada ⁽¹⁵⁾. Un estudio sueco publicado en octubre de 2023, con una población de embarazadas entre 2008 y 2021, obtuvo resultados que mostraron altas tasas de respuesta en las mujeres que recibieron TEC durante el embarazo, sin que se produjeran acontecimientos adversos que pudieran relacionarse directamente con esta terapia ⁽¹⁶⁾.

La parte no farmacológica del tratamiento consta de varios componentes. Uno es la psicoeducación, que consta de la sensibilización del paciente y la familia sobre la enfermedad. Es esencial para asegurar la adherencia al tratamiento, la implicación del entorno social y familiar (terapia de intervención familiar) y la buena relación médico-paciente. Todo esto en una enfermedad, en la que uno de los síntomas que predomina en muchos de los casos es una persistencia en la negación de la enfermedad, es fundamental. También es de gran utilidad para el buen manejo de la enfermedad la intervención psicoterapéutica familiar. Otra rama del tratamiento es la psicoterapia individual con terapia cognitivo conductual, y el apoyo para conseguir una mayor implicación en mantener la formación del paciente o su empleo ⁽¹⁷⁾.

Ha sido demostrado en ensayos clínicos que sujetos que reciben un manejo completo en todas estas esferas, al cabo de los años, presentaron una mejora en la calidad de vida, menos exclusión social y laboral, y menos psicopatología que los sujetos con un tratamiento más limitado al solamente farmacológico ⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

4 CONTEXTO GENERAL SOBRE EL USO DE ANTIPSICÓTICOS

Los fármacos antipsicóticos, como ya hemos mencionado son fundamentales en patología psiquiátrica como la esquizofrenia, no obstante, su uso es mucho más extendido. En esta tabla encontramos las principales indicaciones de los antipsicóticos. Comprende enfermedades de afectación tan temprana como la infancia como hasta edades finales de la vida.

Tabla 3. Indicaciones de fármacos antipsicóticos.

Indicaciones psiquiátricas
<ul style="list-style-type: none">• Esquizofrenia y trastornos esquizoafectivos.• Trastorno delirante.• Manía aguda.• Trastorno depresivo mayor con características psicóticas.• Trastorno límite de la personalidad con síntomas psicóticos.• Psicosis orgánicas (secundarias a tóxicos o enfermedades médicas).• Trastornos del comportamiento autista.
Otros usos médicos
<ul style="list-style-type: none">• Hipercinesias: tics en Síndrome de Tourette, coreas y balismos.• Enfermedad de Huntington.• Enfermedad de Parkinson.• Síndrome de Lesch-Nyhan.• Agitación grave.• Demencias y delirium.• Hipo incoercible y vómitos.• Vértigo.• Coadyuvante en dolor crónico.• Abstinencia alcohólica.

Elaboración propia a partir de ⁽²⁰⁾.

Al igual que en todo uso de fármacos, existen contraindicaciones y recomendaciones de uso, pero siempre contamos con grupos de población en los cuales el conocimiento del que disponemos para pautarlos es más restringido e incluso inexistente. Este suele ser el caso de los niños y las mujeres embarazadas o en periodo de lactancia ⁽²⁾.

En cuanto al uso de antipsicóticos, tal y como hemos descrito en esta introducción, el periodo de inicio habitual de la enfermedad hace necesaria su prescripción en la población femenina es en los años fértiles. Esto sumado a que la mayoría de estudios de enfermedad psiquiátrica y de su tratamiento, está realizado en población masculina, nos deja con una investigación e información respecto a su manejo seguro un tanto escaso ⁽²¹⁾.

Por todo lo anteriormente expuesto, en este trabajo, recopilaremos y pondremos en contexto los datos de los que se dispone actualmente para llegar a aclarar cuál es el uso racional de los antipsicóticos en este periodo de tanta incertidumbre y susceptibilidad en la vida de una mujer.

5 ASPECTOS FISIOLÓGICOS DEL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

En el embarazo la mujer hace uso de su capacidad para crear una nueva vida. Este fascinante proceso es posible debido a numerosos cambios que se producen en el organismo, sin embargo, y a consecuencia de ellos, es una etapa muy vulnerable tanto para la mujer como para el feto que se está formando.

Las cuatro primeras semanas de desarrollo embrionario se denominan blastogénesis. Tras estas, entre la tercera y octava semana de gestación, tiene lugar la organogénesis. Este periodo es durante el cual la exposición a fármacos tiene el máximo efecto sobre las posibles secuelas teratogénicas que se puedan generar, ya que en esta etapa se produce un rápido crecimiento, proliferación y migración celular, lo que hace posible la formación de los tejidos y órganos ^(15,21).

Durante el segundo y tercer trimestre, el feto también es susceptible de efectos deletéreos causados por fármacos que producen defectos funcionales, en el crecimiento y tóxicos ⁽²¹⁾.

A lo largo de los años, ha ido disminuyendo la incidencia de anomalías del desarrollo intraútero en recién nacidos. Mayormente es debido al screening mediante la ecografía en el cuidado prenatal, tras la cual actualmente, si se encuentra presencia de alteraciones, en gran parte se procede con la finalización médica del embarazo. Paralelamente, la suplementación de ácido fólico en las etapas tempranas ha demostrado en estudios prevenir defectos del tubo neural disminuyendo la incidencia de espina bífida entre otras. ^(1,2,21)

5.1 PLACENTA

Uno u dos días tras la implantación, un plano celular formado por células trofoblásticas, se desarrolla alrededor del blastocisto, y acabarán dando lugar a la placenta. Las células trofoblásticas extravilosas penetran en el endometrio materno y, diferenciándose en citotrofblastos y sincitiotrofblastos, forman las vellosidades coriónicas e invaden de esta manera su vascularización. Mediante este proceso, los vasos de alta resistencia son remodelados y se transforman en

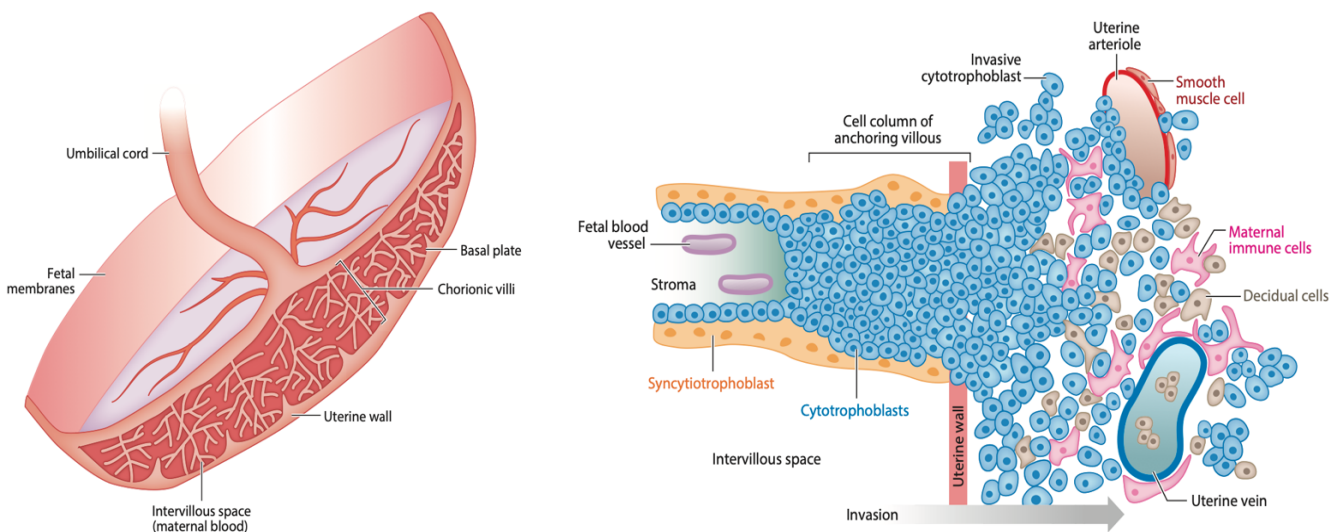


Figura 5. Anatomía y estructura de la placenta, tomado de ⁽²²⁾.

vasos de baja resistencia y elevada capacitancia, lo que permitirá una perfusión fetal adecuada. El sincitiotrofoblasto cubre las vellosidades, sintetiza hormonas tróficas y realiza el transporte o intercambio arterial y venoso, entre la circulación fetal y la de la madre. Eventualmente la placenta estará completamente formada entre las semanas 18 y 20 de gestación, mientras que la circulación feto-materna comienza a configurarse el día 21 de gestación para estar íntegra al cuarto mes (21,22).

Existen varios mecanismos que permiten el transporte a través de la placenta, el más directo es la difusión (15,22).

- Difusión simple: La velocidad de transferencia depende del tamaño molecular y de la hidrosolubilidad. El oxígeno el agua y los electrolitos dependen de este mecanismo.
- Difusión facilitada: este mecanismo es el utilizado para el transporte de glucosa de la madre al feto, a través del transportador GLUT-1 a favor de gradiente, y de lactatos del feto a la madre.
- Transporte activo: requiere un gasto energético suministrado por el ATP. De esta forma se transfiere el calcio o los aminoácidos, entre otros, mediante transportadores en contra de gradiente.
- Pinocitosis y fagocitosis: utilizadas por hematíes y proteínas plasmáticas.

En cuanto a la inmunidad humoral, se transfiere de la madre al feto mediante receptores placentarios (sistema transportador FcRN) presente en las células del sincitiotrofoblasto. Este transporte comienza hacia la semana 16 de gestación, y los niveles alcanzan a igualar a los maternos en la semana 26 (22,23).

La transferencia de fármacos se ve influida por las características propias de cada uno de ellos. La tasa de transferencia placentaria varía en consonancia con peso molecular, la liposolubilidad, el grado de ionización y el grado de unión a proteínas. Es más permeable a sustancias liposolubles, de bajo peso molecular, con escasa ionización a pH fisiológico y escasa unión a proteínas (15).

La placenta no es solamente una barrera física inerte de intercambio entre el feto y la madre, es un órgano más que, como el resto, tiene requerimientos metabólicos. Siendo entre el 10-20% de su peso, consume el 40-60% del oxígeno y la glucosa que recibe un útero a término. Estudios epidemiológicos sugieren que alteraciones en el metabolismo de glucosa y ácidos grasos puede producir complicaciones en el embarazo. Un ejemplo es la diabetes mellitus gestacional y la obesidad, que se asocian con tasas elevadas de preeclampsia y parto prematuro. Asimismo, en estados de hipoxia, la placenta lleva a cabo un consumo de oxígeno insuficiente y hace que aumente la glicolisis para mantener las necesidades energéticas y que la placenta no se vea afectada. De este modo consigue también que el feto reciba el oxígeno necesario, sin embargo, la hipoglucemia en el feto sí produce alteración del crecimiento intrauterino (22).

Con todo, podemos comprender que la placenta es un órgano muy complejo y determinante en el periodo en el que lo encontramos, el embarazo. Alteraciones

en su metabolismo, formación o estructura, pueden afectar decisivamente sus funciones produciendo efectos muy perjudiciales en el feto. Estas alteraciones se pueden deber a situaciones propias comórbidas preexistentes de la madre, desregulaciones fisiopatológicas del embarazo, o debido también a factores externos como puede ser el tratamiento farmacológico.

Puesto que el paso de fármacos por la barrera placentaria no es en ningún caso despreciable, y contando con que debido a que el tratamiento psiquiátrico actual es múltiple, pues en su mayor medida es centrado en el control de los síntomas de la enfermedad, identificar los fármacos que ya sea mediante transportadores, difusión u otro tipo de mecanismo de intercambio lleguen a sangre fetal, nos permite hacer una elección en el tratamiento fundada y reducir la exposición del feto ⁽²¹⁾. Es más, el carácter lipofílico de los fármacos antipsicóticos, lo cual les permite entre otras propiedades atravesar la barrera hematoencefálica para poder ejercer su función a nivel central, hace posible de igual forma el paso por otra barrera biológica, la placenta ^(2,24,25).

En cuanto al tema que nos atañe y como ejemplo, en un estudio se comprobó el porcentaje de paso a través de la placenta de fármacos antipsicóticos. La olanzapina fue la que más presencia en sangre fetal tuvo, con una media de 72.1% y desviación estándar de 42.0%, seguido por el haloperidol (media de 65.5%, desviación estándar de 40.3%), risperidona (media de 49.2%, desviación estándar de 33.9%), y por último la quetiapina (media de 23.8%, desviación estándar de 11.0%) ⁽²¹⁾.

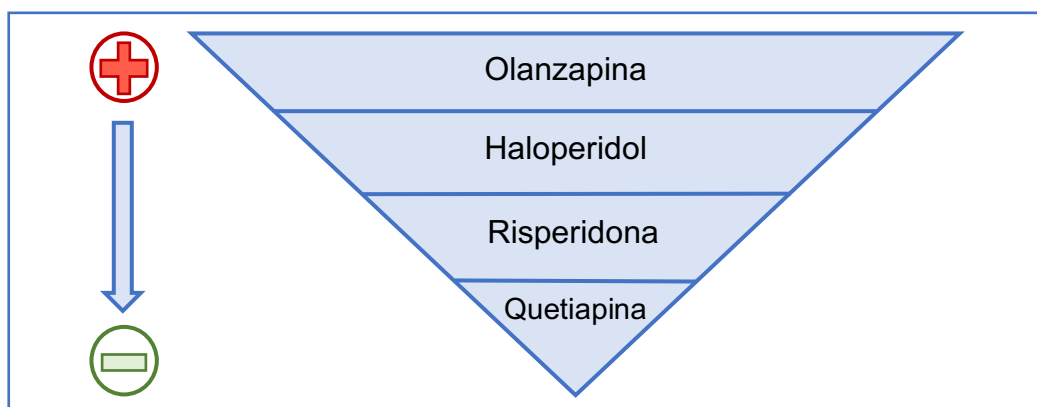


Figura 6. Representación del paso placentario de fármacos antipsicóticos en base a datos extraídos de ^(21,75,99).

5.2 LACTANCIA

Durante el periodo de lactancia, el funcionamiento del eje hipotálamo hipófisis cambia en relación a estímulos de las terminaciones nerviosas del pezón y la areola, el olfato, el tacto y la vista, al percibir al recién nacido. De esta manera se estimula el hipotálamo y la hipófisis, se secreta prolactina, oxitocina, vasopresina y se inhibe la hormona luteinizante ⁽²⁶⁾.

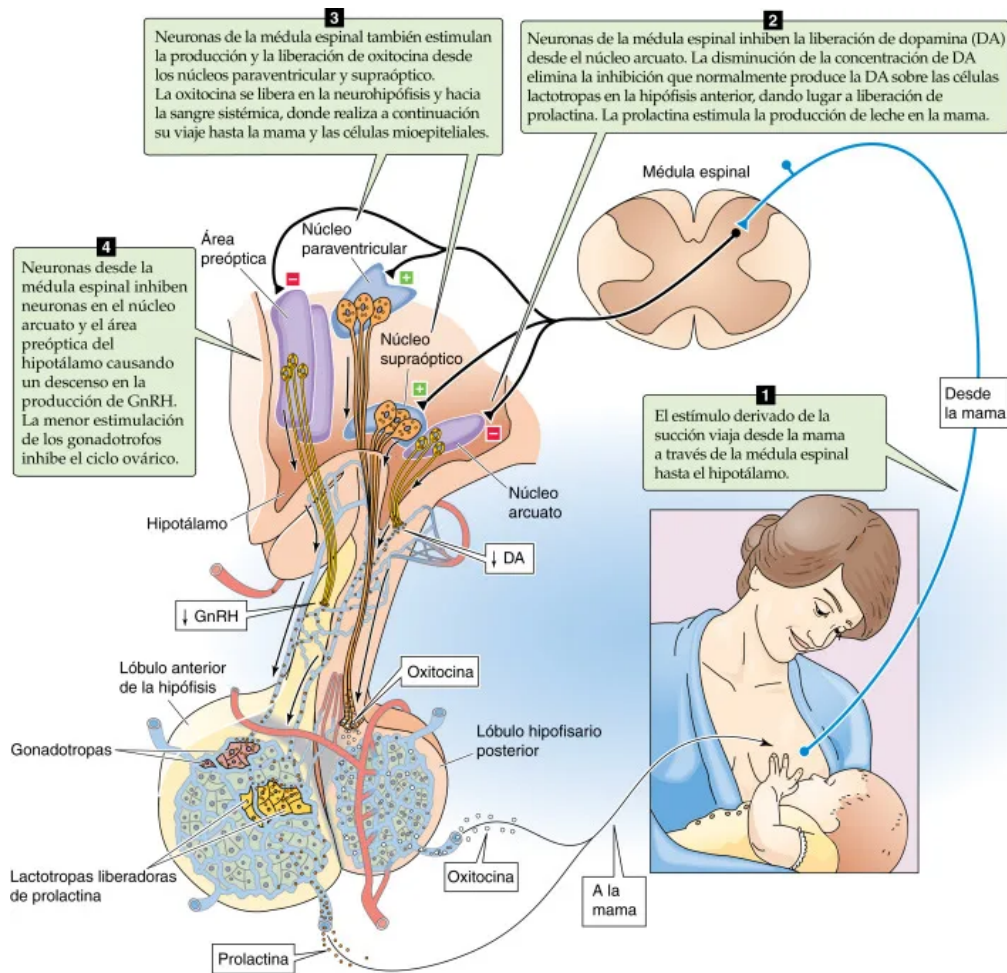


Figura 7. Fisiología del eje hipotálamo-hipófisis-mama.

Tomado de *Fisiología médica Mesiano, Sam; Jones, Ervin E.* Publicado 1 de enero de 2017. Pages 1129-1129. © 2017. Efecto de la succión sobre la liberación de PRL, OT y GnRH. La succión ejerce cuatro efectos.

El paso de fármacos a la leche materna está modulado y permitido por muchos factores como son el peso molecular de este, las características hidrófilas y lipófilas de la molécula, su volumen de distribución, su afinidad por el plasma y las proteínas presentes en la leche materna, el pH de ambos medios y el volumen de aporte sanguíneo que tengan las mamas de la mujer. Se considera que los niveles de fármaco son aceptables y seguros cuando la concentración en sangre del recién nacido es igual o inferior a 10% del terapéutico para la madre ⁽²¹⁾. A este valor se le denomina dosis relativa, cuya definición según el proyecto de APILAM especializado en lactancia e-lactancia es el porcentaje de

la dosis materna de un medicamento que llega al lactante a través de la leche (Dosis relativa (%)) = Dosis teórica del lactante (mg/k/día) x 100 / Dosis de la madre (mg/k/día) ⁽²⁷⁾.

Varias revisiones han señalado a la olanzapina como posible fármaco de primera línea. Se le categoriza como fármaco de riesgo mínimo para el lactante ^(2,28-30), pues se expone al recién nacido a un 1% que es significativamente inferior al 10% que ya se considera seguro. En un nivel de seguridad similar durante el periodo de lactancia encontramos también a la risperidona y la quetiapina ^(1,2,29).

6 CAMBIOS FISIOLÓGICOS EN EL EMBARAZO

Durante el embarazo, se producen cambios fisiológicos y anatómicos específicos para alcanzar los nuevos y amplios requerimientos metabólicos. Estos cambios afectan a casi la totalidad de los sistemas, incluidos el sistemas cardiovascular, respiratorio, renal, gastrointestinal y hematológico. Además la placenta, como hemos visto, añade otra capa u "obstáculo" de complejidad adicional.

Estos cambios, además de dificultar un posible diagnóstico necesario durante el embarazo de una mujer a partir de los cambios en las alteraciones analíticas, pruebas de imagen y la alteración también de las manifestaciones de la enfermedad, producen variaciones en el efecto de los fármacos. Debido a las alteraciones fisiológicas, se puede afectar a la farmacocinética y farmacodinamia de los tratamientos farmacológicos que sea necesario administrar durante esta etapa tan crucial, el embarazo ⁽²¹⁾.

La farmacocinética es el curso temporal de su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Mientras que la farmacodinamia estudia la unión a receptores, los efectos posreceptor y las interacciones químicas y determina la aparición, duración e intensidad de sus efectos ⁽³¹⁾.

Partimos de la base que existen numerosas variaciones en la farmacocinética y la farmacodinamia entre varones y mujeres ⁽³²⁾. De igual manera, es vital tener en cuenta que los riesgos de la farmacoterapia durante el embarazo son dobles, ya que además de afectar a la madre afectan al feto. Estas alteraciones en la farmacodinamia y farmacocinética pueden conllevar una respuesta inadecuada que resulte en toxicidad para la madre, transmisión materno fetal que perjudique el desarrollo fetal o incluso producir aborto.

Cabe darle mucha trascendencia asimismo debido a que el uso de farmacoterapia durante el embarazo ha incrementado de manera sustancial. En un estudio se constató que el uso de fármacos durante el primer trimestre del embarazo aumentó un 62,5% entre 1976 y 2008 y solamente un 0,5% de los ensayos clínicos publicados tienen en cuenta el uso de fármacos en mujeres embarazadas. Sin embargo, estos estudios fueron realizados en su mayoría en relación a los ámbitos de la anestesia y obstetricia, no sobre farmacología psiquiátrica ⁽³³⁾.

Durante el embarazo, el volumen plasmático aumenta para satisfacer las necesidades de la placenta y el feto. Esto es objetivable desde las semanas 6,7 y 8 siendo el nivel máximo en la semana 32. La pared muscular del ventrículo izquierdo se agranda para acomodar el aumento en el volumen sanguíneo. En el primer trimestre, la poscarga se reduce y se estimula el sistema simpático para aumentar la frecuencia cardíaca. El gasto cardíaco, que es el producto del volumen sistólico y la frecuencia cardíaca, aumenta alcanzando un pico de hasta un 45% en el tercer trimestre en un embarazo único. Durante el tercer trimestre, existen casos en los cuales el útero comprime la vena cava. Además, el volumen sanguíneo que utiliza la circulación útero placentaria es máximo. Por ello, disminuye la precarga y el gasto cardíaco se puede ver reducido durante esta última etapa ⁽³³⁾.

En relación con el sistema gastrointestinal las secreciones gástricas aumentan y su pH disminuye. El tono del esfínter esofágico inferior se ve reducido debido a la acción de la progesterona en las células musculares lisas, lo que contribuye al reflujo, las náuseas y vómitos. Existe controversia sobre si el vaciamiento gástrico y la motilidad se retrasan durante el embarazo, lo que retrasaría la concentración máxima de los fármacos orales. Otra situación que afecta a la farmacocinética es la tendencia a la colestasis, lo cual reduce la excreción biliar de los fármacos conjugados ⁽³³⁾.

Los riñones se encuentran en un estado de hiperfiltración glomerular, ya que hay un aumento en el volumen plasmático, un aumento en el flujo plasmático renal efectivo y una disminución de la presión oncótica plasmática renal. Los niveles de creatinina disminuyen siendo de media un 0,4. El flujo sanguíneo renal se ve incrementado hasta en un 60-80% y paralelamente la tasa de filtración glomerular puede aumentar hasta un 50%. El Litio, un estabilizador del ánimo, presenta aclaramiento renal, y su eliminación es el doble durante el tercer trimestre ⁽³³⁾.

El metabolismo está incrementado en un 20% durante el embarazo, por el estímulo estrogénico. Los ácidos grasos y el glicerol son la fuente de energía de la mujer, mientras que los aminoácidos y la glucosa lo son para el feto. Se produce un estado de hiperinsulinismo debido a hiperplasia celular de los islotes de Langerhans que está acompañado por una resistencia periférica a la insulina. De esta manera el organismo favorece la disponibilidad de glucosa para consumo por parte del feto. Nos encontramos también ante un estado de hipercortisolismo, la placenta sintetiza CRH que estimula la hipófisis y placenta elevando la ACTH. Asimismo, la placenta sintetiza su propia hormona del crecimiento. Los niveles totales de triyodotironina y tetrayodotironina se elevan debido al aumento de la globulina fijadora de tiroxina inducida por estrógenos y de producción por parte de la glándula. El nivel de hormonas tiroideas es necesario para la neurogénesis del feto ⁽³³⁾.

La actividad de algunas enzimas hepáticas implicadas en el metabolismo de fármacos se ve alterada, con algunas inducidas como CYP2D6 (aumenta el aclaramiento de fluoxetina), CYP2A6, 2C9 y 3A4 (disminuye la concentración de midazolam) y otras disminuidas como CYP1A2 (disminuye el aclaramiento de olanzapina y clozapina) y el CYP2C19 (diazepam, fluoxetina, citalopram) ⁽³³⁾.

El volumen plasmático aumenta un 15% durante el primer trimestre y más adelante en un 30-50% o más de un litro en comparación con los niveles en no embarazadas. Esto resulta en una anemia dilucional llamada anemia del embarazo, ya que el aumento de la masa de glóbulos rojos es más tardío. El valor medio de linfocitos es de 15000/mm³. En cuanto a las plaquetas, sus valores disminuyen debido a la hemodilución y al secuestro esplénico debido a la esplenomegalia fisiológica que se produce. El embarazo es un estado de hipercoagulabilidad, con un aumento en los factores procoagulantes como la trombina y el fibrinógeno y una disminución en las proteínas anticoagulantes reguladoras como la proteína S y la resistencia a la proteína C. Por otro lado, encontramos un descenso de un 13% en la concentración de albúmina y un ligero descenso de la α 1-glicoproteína, que también es una proteína plasmática fijadora de fármacos ^(1,15,33,34).

A modo de conclusión, principalmente es el aumento del volumen plasmático el factor determinante de las alteraciones de la farmacocinética durante el embarazo. Unido a la disminución de las proteínas plasmáticas resulta en un aumento del volumen de distribución de los fármacos y una mayor fracción libre de los mismos. Esto puede requerir un ajuste de dosis de medicamentos altamente unidos a proteínas para mantener concentraciones terapéuticas. El enlentecimiento del vaciado gástrico y la disminución de la motilidad gastrointestinal puede retrasar la absorción de algunos fármacos. Sin embargo, también existe un aumento del flujo sanguíneo intestinal que puede aumentar su absorción. Las modificaciones de metabolismo a nivel hepático también influyen de manera significativa. Así como el precoz aclaramiento de los fármacos, que puede requerir ajustes de dosis en fármacos con eliminación renal. Más allá de las variaciones en el organismo materno, la eliminación por parte del feto y el neonato es mucho más lenta. En consecuencia, las pacientes se beneficiarían de un seguimiento cercano durante el embarazo y posparto ^(25,33).

La fisiología posparto incluye la vuelta a la previa al embarazo y la lactancia, lo que también plantea problemas de seguridad en cuanto a los fármacos que, por lo general, sólo se sustentan en pruebas limitadas. Esto es debido a que por desgracia, pero también comprensiblemente por seguridad, puesto que razones morales y legales entre otras no lo permiten, no disponemos de mucha información concreta previa a su uso directamente en esta población específica de pacientes. Dado que las mujeres embarazadas rara vez participan en ensayos clínicos de fármacos, las dosis, pautas y los efectos secundarios suelen extrapolarse de estudios realizados en poblaciones de hombres y mujeres no embarazadas ^(21,33).

A esto, que los efectos teratogénicos de los medicamentos suelen extrapolarse de estudios en animales, le añade más incertidumbres ⁽²⁾. Todo ello hace que en muchas de las especialidades el tratamiento de mujeres embarazadas se afronte con inseguridad y limitaciones autoimpuestas por los propios facultativos debido al desconocimiento del manejo recomendado dada la ausencia de evidencia.

7 VENTAJAS E INCONVENIENTES DEL USO DE ANTIPSICÓTICOS DURANTE EL EMBARAZO Y LACTANCIA

7.1 EMBARAZO

Durante el embarazo, la utopía es no hacer uso de fármacos debido a la posibilidad de que produzcan efectos secundarios perjudiciales para la madre y el feto. Sin embargo, esto no es posible por muchos motivos, siendo el común de ellos que, en muchos casos, el riesgo balance beneficio concluye que la administración de tratamiento farmacológico es ventajosa. Además, en el caso que nos ocupa, partimos desde el conocimiento que los trastornos psicóticos pueden empeorar durante la gestación y el posparto ^(25,35). Incluso siendo el puerperio el desencadenante, pues la psicosis posparto afecta a una o dos mujeres por cada 1000 nacimientos y las mujeres que cuentan con un episodio previo presentan un riesgo de 1:7 ⁽³⁶⁾.

Las mujeres que padecen trastornos psicóticos mantienen una actividad sexual similar a la de las mujeres sanas, no obstante, con más frecuencia tienen como consecuencia embarazos no deseados o no planificados. Partiendo de esta base y suponiendo que estas mujeres estén cumpliendo su plan terapéutico, durante las primeras semanas de embarazo el feto ya está siendo expuesto a estos fármacos ⁽²⁵⁾.

Los datos epidemiológicos indican que las tasas de aborto espontáneo en las primeras etapas del embarazo y la incidencia de malformaciones congénitas oscilan entre el 10% y el 20%, y entre el 2% y el 3%, respectivamente. Además de los factores relacionados con el estilo de vida y la obesidad previos al embarazo, los trastornos psicóticos durante el embarazo también representan un riesgo independiente mayor en riesgo de abortos y para las malformaciones fetales. Las pacientes con trastornos psicóticos graves tienen un riesgo elevado tanto genético, relacionado con la predisposición a trastornos como la esquizofrenia, como teratogénico, asociado con el uso de antipsicóticos. Las anomalías fetales inducidas por antipsicóticos abarcan principalmente efectos teratogénicos (si se consumen durante los tres meses anteriores al embarazo), toxicidad neonatal (tres meses después del inicio del embarazo) y alteraciones en el desarrollo cerebral y el comportamiento a largo plazo debido a la exposición prenatal. Sin embargo, es importante señalar que, hasta la fecha, no existe evidencia concluyente que demuestre una relación causal directa en este último aspecto, debido a la incertidumbre de que el desarrollo de enfermedades psiquiátricas o neurológicas en la descendencia sea causado por las posibles alteraciones intraútero fármaco dependientes o por la propia predisposición o herencia poligénica de la patología ⁽²⁵⁾. En marzo de 2024 se publicó un estudio plurinacional sobre el riesgo de desarrollo de trastornos específicos del neurodesarrollo y dificultades del aprendizaje en niños expuestos intraútero a fármacos antipsicóticos. Cuenta con una población de 213302 niños de los cuales 11626 eran expuestos. Se les siguió como cohorte durante 6,7 años de media y se concluyó que el riesgo es escaso o nulo ⁽³⁷⁾.

La falta de relación de causalidad también está descrita en un estudio del año 2015 en el que se analizaron 13 estudios de cohortes, incluyendo 6289 mujeres tratadas con antipsicóticos y 1618039 embarazos no expuestos. En el

estudio la administración de antipsicóticos se asoció con un mayor riesgo de malformaciones, defectos cardiacos, parto prematuro, menor tamaño del recién nacido proporcionado al tiempo de gestación y disminución del peso al nacer. No hubo diferencias significativas en el riesgo de malformaciones mayores entre antipsicóticos típicos y atípicos. Si bien la exposición a antipsicóticos no parece estar vinculada a un aumento en el riesgo de gestaciones prolongadas, muertes fetales o abortos espontáneos, sí se ha observado una asociación con resultados obstétricos y neonatales adversos. Los autores concluyeron que las mujeres que requieren tratamiento antipsicótico durante el embarazo tienen un mayor riesgo de problemas en el parto y efectos adversos en el neonato, independientemente de la relación de causalidad, y puede ser beneficioso un control minucioso y la minimización de otros posibles factores de riesgo durante el embarazo ⁽³⁸⁾.

Otro efecto que repercute negativamente a la madre y el feto y que viene de la mano de la toma de fármacos antipsicóticos es el aumento en la incidencia de diabetes gestacional. Se ha estudiado un incremento del riesgo cercano al 50%. Como es conocido, la diabetes gestacional acarrea complicaciones durante el embarazo y en el momento del parto.

En la madre es un marcador de riesgo para el desarrollo posterior de diabetes mellitus tipo II y síndrome metabólico (un 40% en los primeros 5 años), les confiere un riesgo mayor de desarrollar diabetes gestacional de nuevo en los siguientes embarazos, un 48%. Asimismo, aumenta el riesgo de preeclampsia y polihidramnios.

En la descendencia produce un riesgo aumentado de morbimortalidad neonatal. La diabetes gestacional se asocia con parto prematuro, hipoglucemia, ictericia, distrés respiratorio, miocardiopatía hipertrófica, macrosomía y parálisis braquial obstétrica. Además, debido al ambiente metabólico hiperglucémico al que han estado expuestos durante el embarazo, pueden presentar un riesgo elevado de desarrollar obesidad y síndrome metabólico en la edad adulta ^(39,40).

Por otro lado, un punto imprescindible a tener en cuenta es que el cese brusco de la medicación antipsicótica se asocia a un riesgo de recaídas y las consecuencias pueden ser más dañinas para ambos que las de los riesgos del uso de estos fármacos ^(25,35). Suspender esta medicación en personas con esquizofrenia, especialmente de forma brusca, aumenta de manera considerable el riesgo de recaída a corto y medio plazo. Incluso siendo el cese gradual, alrededor del 50% presentará una recaída durante los 6 meses posteriores ⁽¹²⁾.

La interrupción de tratamiento psiquiátrico se trata, en general, una cuestión grave puesto que se ha hallado un riesgo de recaída del 70,8% en embarazadas con trastorno bipolar ⁽³⁵⁾ o incluso de entre el 81 y 85,5% siendo el porcentaje en las que no discontinuaron el tratamiento de entre un 29 y 37% ⁽¹⁵⁾; un 50% en mujeres con esquizofrenia ⁽¹⁵⁾; y un 68% de recaídas en mujeres con trastorno depresivo mayor ^(1,15).

Teniendo conocimiento del daño potencial de no tratar enfermedades psiquiátricas graves durante el embarazo, se recomienda la administración bajo vigilancia de antipsicóticos en mujeres embarazadas que padecen trastornos mentales graves ⁽²⁵⁾.

7.2 LACTANCIA

En cuanto a la lactancia, es la forma de alimentación más segura y beneficiosa para el lactante y la madre, incluso en los trastornos psiquiátricos. Constituye un factor protector para la salud del recién nacido tanto mediante su efecto nutricional e inmunitario, como a través de la relación materno fetal que crea, beneficiosa para su posterior desarrollo ⁽⁴¹⁾. La alimentación del recién nacido con lactancia artificial se asocia a corto plazo con una peor adaptación intestinal, un aumento de la incidencia y duración de procesos infecciosos, mayores tasas de hospitalización y mayor riesgo de mortalidad ⁽⁴²⁾. Además, un aspecto beneficioso para la paciente es que la lactancia materna contribuye a una mayor disminución de la sintomatología psiquiátrica en las madres que amamantan ^(15,43).

Otro dato a favor de este respecto es que disminuye el riesgo de hospitalización por trastorno afectivo o psiquiátrico durante el primer año tras el parto. Además, de cara al futuro de las pacientes, la lactancia durante más de un año se asocia con un menor riesgo de aparición de trastorno bipolar en la postmenopausia ⁽³⁶⁾.

7.3 DIFERENTES CONTEXTOS CLÍNICOS POSIBLES

Es necesario tener en cuenta que no solo vamos a encontrarnos en situaciones “tipo A o B” en las que una paciente necesite tratamiento con fármacos antipsicóticos durante el embarazo o la lactancia. Existe tanta casuística como pacientes.

Tabla 4. Situaciones clínicas ante las que nos podemos encontrar una paciente en un contexto de embarazo y necesidad de uso de fármacos antipsicóticos.

Tipo de atención psiquiátrica	Situación clínica de la paciente
<u>Consulta de planificación familiar</u>	<ol style="list-style-type: none">1. Paciente que desea quedarse embarazada, pero que tiene antecedentes de una enfermedad psiquiátrica crónica y/o recurrente y está tomando medicación.2. Paciente que desea quedarse embarazada, pero que tiene antecedentes de una enfermedad psiquiátrica crónica y/o recurrente, que sin embargo no está tomando medicación.3. Paciente con un primer episodio, que desea quedarse embarazada y está tomando medicación.
<u>Consulta urgente</u>	<ol style="list-style-type: none">4. Paciente que se queda embarazada, sin preverlo, mientras está tomando medicación psicotrópica.
<u>Tratamiento</u>	<ol style="list-style-type: none">5. Paciente que sufre la exacerbación de su psicopatología durante el embarazo y/o lactancia.6. Paciente a la que se le diagnostica, de novo, una enfermedad mental durante el embarazo y/o lactancia.
<u>Planificación durante el embarazo</u>	<ol style="list-style-type: none">7. Tratamiento profiláctico en una paciente con alto riesgo de sufrir una enfermedad mental durante el posparto

Tomado de ⁽¹⁵⁾.

8 FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

El desarrollo de los fármacos antipsicóticos ha experimentado una notable evolución desde su introducción en la década de 1950 con la clorpromazina. Este descubrimiento marcó el inicio de la era moderna de los medicamentos psicotrópicos.

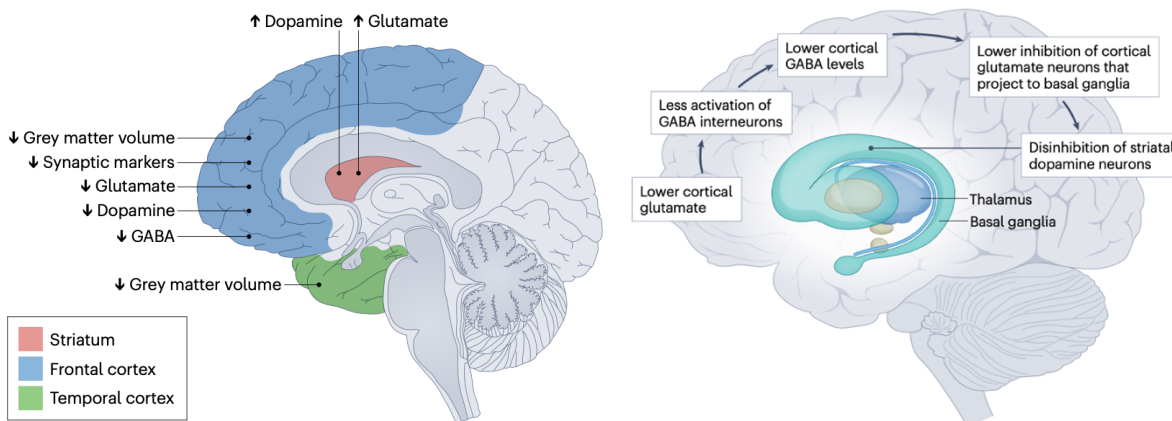


Figura 8. Mecanismos fisiopatológicos de la etiopatogenia de la esquizofrenia sobre los que actúan los fármacos antipsicóticos, tomado de ⁽⁹⁾.

8.1 CLASIFICACIÓN

La clasificación actual más comúnmente aceptada los divide en antipsicóticos de primera o segunda generación, en función de su mecanismo de acción y perfil de efectos adversos ^(1,5,20,44-48).

8.1.1 Antipsicóticos de Primera Generación

También conocidos como antipsicóticos típicos, estos fármacos se caracterizan por su acción bloqueante de los receptores dopaminérgicos D2 en las 4 vías dopaminérgicas. Sus efectos derivan de la región anatómica en que se encuentran los receptores D2 ⁽⁴⁸⁾. Realizan estas acciones:

- Bloqueo de receptores D2 en vía mesolímbica, lo que mejora de síntomas positivos.
- Bloqueo de receptores D2 en vía mesocortical, que agrava los síntomas negativos y cognitivos.
- El bloqueo de receptores D2 vía nigroestriatal produce efectos neurológicos, de los cuales son destacables los síntomas extrapiramidales (temblor, parkinsonismo, distonías).
- Bloqueo de receptores D2 vía tuberoinfundibular: aumenta la producción de prolactina puesto que la dopamina es su principal factor inhibidor.
- Bloqueo de receptores colinérgicos M1 (boca seca, visión borrosa, estreñimiento mareos), histaminérgicos H1 (aumento de peso, somnolencia y mareos) y adrenérgicos alfa1 (hipotensión ortostática y mareos).

Algunos ejemplos de antipsicóticos de primera generación son la clorpromazina, el haloperidol, la sulpirida, la tiaprida, la perfenazina y el zuclopentixol ⁽⁴⁸⁾. Si bien son eficaces en el tratamiento de los síntomas positivos de la esquizofrenia, como las alucinaciones y los delirios, tienen una menor eficacia en los síntomas negativos y cognitivos ^(45,46,48).

8.1.2 Antipsicóticos de Segunda Generación

En la década de 1990, se introdujo una nueva generación de antipsicóticos, los antipsicóticos atípicos o de segunda generación. A este grupo pertenecen fármacos como la clozapina, la olanzapina, la amisulpirida, la risperidona, el aripiprazol y la quetiapina y se caracterizan por tener una baja afinidad por los receptores D2 y una alta afinidad por los receptores de serotonina 5-HT2A ^(1,45,47,48). Esto les confiere una menor tendencia a producir reacciones extrapiramidales en comparación con los antipsicóticos de primera generación ⁽⁴⁵⁻⁴⁸⁾.

Sin embargo, se han asociado con un mayor riesgo de síndrome metabólico, que incluye obesidad, dislipemia, hipertensión y resistencia a la insulina ^(47,48). Además, estos fármacos han demostrado una mayor eficacia en el tratamiento de los síntomas negativos y cognitivos de la esquizofrenia, en comparación con los antipsicóticos de primera generación ^(5,47-50).

Tabla 5. Clasificación de fármacos antipsicóticos.

Antipsicóticos de 1ª generación	Antipsicóticos de 2ª generación
Fenotiazinas: Piperidina en cadena lateral: <ul style="list-style-type: none"> • Mesoridazina. • Piperacetazina. • Sulforidazina. Piperazina en cadena lateral: <ul style="list-style-type: none"> • Perfenazina. • Flufenazina. Cadena lateral alifática: <ul style="list-style-type: none"> • Clorpromazina. • Levomepromazina. • Promazina. Butirofenonas: haloperidol. Tioxantenos: zuclopentixol. Dihidroindolonas. Dibenzoxazepinas. Difenilbutilpiperidinas. Benzamidas: sulpirida, tiaprida. Iminodibenzilos.	<ul style="list-style-type: none"> • Aripiprazol. • Amisulprida. • Clozapina. • Lurasidona. • Olanzapina. • Paliperidona. • Quetiapina. • Risperidona. • Ziprasidona. • Zotepina.

8.2 INDICACIONES SEGÚN FICHA TÉCNICA Y EFECTOS ADVERSOS

Para poder comprender ciertas categorías de seguridad en las que situaremos cada uno de los fármacos que vamos a desglosar, primero debemos conocer el significado de las clasificaciones existentes. Estas categorías representan desde la seguridad del fármaco para emplearse durante el

embarazo, en la primera, y la lactancia, en la segunda y tercera, hasta los que están totalmente contraindicados.

Tabla 6. Categorías farmacológicas de riesgo teratogénico en el embarazo según la FDA.

Categorías farmacológicas en embarazo según la FDA	
A	Estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han demostrado un aumento del riesgo de anomalías fetales.
B	Estudios animales no han revelado indicios de daños para el feto, sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. O los estudios en animales han revelado un efecto adverso, pero los estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas no han logrado demostrar un riesgo para el feto. Se acepta su uso durante el embarazo.
C	Estudios animales han mostrado un efecto adverso y no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. O no se han realizado estudios en animales y no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Su utilización debe realizarse teniendo en cuenta la relación riesgo/beneficio.
D	Estudios bien controlados u observacionales en mujeres embarazadas han demostrado un riesgo para el feto. Sin embargo, los beneficios potenciales pueden superar los riesgos. Utilizar si no existe alternativa.
X	Estudios bien controlados u observacionales, en animales o mujeres embarazadas han demostrado evidencia positiva de daño fetal. El uso está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan quedar embarazadas.

Elaboración propia con datos tomados de ^(51,52).

Tabla 7. Categorías farmacológicas de riesgo en lactancia según Thomas W. Hale.

Categorías farmacológicas de riesgo en lactancia según Thomas W. Hale	
L1	Máxima seguridad / Compatible: Medicamento que ha sido tomado por un gran número de madres que amamantan sin observarse ningún incremento en los efectos adversos en el lactante. Los estudios controlados en mujeres que amamantan no demuestran un riesgo para el bebé, y la posibilidad de daño al lactante es remota o el producto no es biodisponible por vía oral en él.
L2	Seguro / Probablemente compatible: Medicamento que ha sido estudiado en un número limitado de mujeres que amamantan sin incremento observado en cuanto a los efectos adversos en el lactante; y/o la evidencia de un riesgo probable demostrado que siga al uso de este medicamento en una mujer que amamanta es remota.
L3	Moderadamente seguro / Probablemente compatible: No hay estudios controlados en mujeres que amamantan, sin embargo, el riesgo de efectos adversos en el lactante es posible; o los estudios controlados muestran solo efectos adversos mínimos no amenazantes. Se deben administrar solo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el bebé. (Los fármacos nuevos que no cuentan con datos publicados se clasifican automáticamente en esta categoría).
L4	Posiblemente peligroso / Potencialmente peligroso: Existe evidencia positiva de riesgo para un bebé que es amamantado, o sobre la producción de leche materna, pero los beneficios del uso pueden ser aceptables a pesar del riesgo para el lactante.
L5	Contraindicado / Peligroso: Los estudios en madres que amamantan han demostrado que existe un riesgo significativo y documentado para el lactante basado en la experiencia humana; o es un medicamento que tiene un alto riesgo de causar un daño significativo al lactante. El riesgo de usar el medicamento en mujeres que amamantan claramente supera cualquier posible beneficio de la lactancia materna. El medicamento está contraindicado.

Elaboración propia con datos tomados de ⁽⁵³⁾.

Tabla 8. Categorías de riesgo en lactancia según E-lactancia.

Categorías de riesgo en lactancia (APILAM, E-lactancia)	
Riesgo muy bajo (gran seguridad)	Producto seguro, compatible con la lactancia , por haber información suficiente publicada en la literatura científica o por tener más de una de las siguientes características: falta de toxicidad demostrada, uso frecuente en neonatos o lactantes pequeños sin efectos secundarios, consumo habitual o tradicional extenso, farmacocinética muy favorable y consenso de expertos. Puede tomarse con amplio margen de seguridad.
Riesgo bajo	Se considera que su uso podría provocar efectos adversos moderados o leves sobre la lactancia o el lactante. O bien se han comunicado los mismos o no hay datos publicados pero las características físico-químicas y farmacocinéticas de absorción, distribución y eliminación del producto hacen muy poco probable la aparición de efectos adversos. Producto posiblemente seguro, probablemente compatible: Hay que considerar las dosis, los horarios, el tiempo de administración, la edad del lactante, etc y realizar un seguimiento del lactante y la lactancia.
Riesgo alto	Aquellos que podrían provocar efectos adversos moderados o graves sobre la lactancia o el lactante. O bien se han comunicado los mismos, o no hay datos publicados pero las características físico-químicas y farmacocinéticas de absorción, distribución y eliminación del producto hacen probable la aparición de estos efectos adversos. Producto poco seguro, difícil de compatibilizar: Hay que valorar la relación riesgo-beneficio, procurar una alternativa más segura o interrumpir la lactancia el tiempo necesario (5 veces la semivida) hasta que el fármaco se elimine del cuerpo de la madre, lo que depende de la semivida de eliminación del fármaco. Son más fáciles de compatibilizar los de T _{1/2} más corto. Extraer y almacenar leche días antes, para darla en lugar de la que se extraerá y desechará temporalmente tras la administración del fármaco.
Riesgo muy alto	Indica que se trata de un producto contraindicado durante la lactancia. Por los datos publicados o por las características de la sustancia se sabe o presupone alta probabilidad de ser tóxica para el lactante o perjudicial para la lactancia por su inhibición. La semivida de eliminación del fármaco puede ser demasiado larga para pensar en una interrupción temporal de la lactancia como una alternativa. No haber alternativa y ser estrictamente necesaria su administración a la madre, obligaría a la interrupción de la lactancia.

Elaboración propia a partir de la web e-lactancia.org.

Otros factores a tener en cuenta son las características de cada fármaco que influyen en el efecto teratogénico, las cuales podemos observar en la tabla 9. No existe diferencia solamente entre fármacos, sino también en el tipo de posología y la etapa del embarazo o posparto en la que se pauta, entre otras propiedades.

Tabla 9. Factores que influyen en el efecto teratogénico de los fármacos antipsicóticos.

Factores que influyen en el efecto teratogénico de los fármacos		
Fármaco: – Dosis – Especie	Etapa del desarrollo intrauterino	Factores ligados a la madre: – Cinética – Toxicidad
Filtro placentario	Cinética fetal	Transporte placentario

Tomado de ⁽²⁵⁾.

Fenotiazinas:

- **Clorpromazina:** en ficha técnica encontramos advertencias sobre que la clorpromazina puede producir hiperprolactinemia, que puede asociarse a problemas de fertilidad en mujeres.

En cuanto a su uso durante el embarazo, datos epidemiológicos disponibles en niños expuestos a clorpromazina intraútero no permiten excluir el riesgo de malformaciones congénitas ni trastornos del neurodesarrollo. Por lo tanto, no se recomienda el uso de clorpromazina durante el embarazo ni en mujeres en edad fértil que no utilicen métodos anticonceptivos, a menos que los posibles beneficios superen los posibles riesgos ⁽⁵⁴⁾.

La clorpromazina se excreta en la leche materna. Debido a los efectos adversos graves que puede producir en el lactante, la lactancia no está recomendada durante el tratamiento. El médico debe valorar sustituir la lactancia materna por lactancia artificial o la interrupción del tratamiento con clorpromazina ⁽⁵⁴⁾.

Otras fuentes han concluido que el uso de clorpromazina durante la lactancia es posible aunque debe hacerse bajo supervisión ⁽⁵⁵⁾. El fármaco es detectable en la leche de algunas madres, pero los niveles no parecen correlacionarse bien con la dosis materna o el nivel sérico ⁽⁵⁶⁾. Se ha descrito casos de somnolencia y letargo en estudios con muestras muy pequeñas. En otro estudio se realizaron, tras la exposición intraútero, recuentos sanguíneos y pruebas de la función hepática, que fueron normales. Posteriormente se realizó un seguimiento de cinco de los niños hasta los 5 años y tampoco se observaron problemas perceptibles en el comportamiento, coeficiente intelectual ni alteraciones emocionales ^(21,56). Su dosis relativa se estima del 0,05 - 0,2% y se clasifica con un riesgo bajo ^(53,57). La FDA (la Administración de Alimentos y Medicamentos Americana) la clasifica en categoría de riesgo reproductivo C y categoría en riesgo de lactancia L3 ^(25,35).

- **Perfenazina:** en ficha técnica indica que traspasa la barrera placentaria. No obstante, las concentraciones detectadas en el feto y en el líquido amniótico son muy bajas. Por lo tanto, no debería usarse en el primer trimestre de gestación. Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo, solo debería prescribirse si está estrictamente indicado. Debería usarse la dosis mínima efectiva.

En cuanto a la lactancia, se determinaron aproximadamente las mismas concentraciones en la leche y en la sangre. Si la terapia es indispensable, debe considerarse la suspensión de la lactancia materna ⁽⁵⁸⁾.

Otras fuentes afirman que autores expertos consideran posiblemente seguro el uso de esta medicación durante la lactancia. Sin embargo, también se concluye que hasta conocer más datos publicados sobre este fármaco en relación con la lactancia, pueden ser preferibles alternativas conocidas más seguras especialmente durante el periodo neonatal y en caso de prematuridad. Su dosis relativa se estima del 0,1% se clasifica con un riesgo

muy bajo ⁽⁵⁹⁾. El riesgo debido a su uso durante el embarazo está catalogado por la FDA de categoría C ⁽²⁵⁾.

Butirofenonas:

- **Haloperidol:** en ficha técnica se afirma que existen datos en mujeres embarazadas que indican que el haloperidol no produce malformaciones ni toxicidad fetal o neonatal. Sin embargo, se han notificado casos aislados de anomalías congénitas tras la exposición fetal, en la mayoría de las ocasiones, combinado con otros medicamentos. Se ha notificado agitación, hipertensión, hipotonía, temblor, somnolencia, distrés respiratorio o trastorno alimentario. Por lo tanto, se recomienda un cuidadoso control del recién nacido ⁽⁶⁰⁾.

Es el antipsicótico cuyo uso es el mejor estudiado en este contexto. Numerosas fuentes también afirman que no se puede concluir que el haloperidol aumente el riesgo de teratogenia como consecuencia de su uso durante el embarazo ⁽²¹⁾. En cuanto a la lactancia, hay controversia, sin embargo en e-lactancia está catalogado de riesgo bajo con una dosis relativa de 3,5 (1-12%) ⁽⁶¹⁾. Su uso durante el embarazo está catalogado por la FDA de categoría C y durante la lactancia de L2 ^(25,35,62).

Tioxantenos:

- **Zuclopentixol:** en ficha técnica se indica que no debe administrarse durante el embarazo, a menos que el beneficio esperado para la paciente supere el riesgo teórico para el feto. En cuanto a la lactancia, al encontrarse en la leche materna en concentraciones bajas, no es probable que afecte al bebé cuando se usen dosis terapéuticas. La dosis ingerida por los bebés es menor al 1% del peso en relación a la dosis materna. La lactancia materna puede continuarse con la terapia de zuclopentixol si se considera de importancia clínica, pero se recomienda la observación del bebé, particularmente en las primeras 4 semanas después del nacimiento ⁽⁶³⁾.

Otras fuentes refieren que autores expertos consideran posible su uso durante la lactancia ^(55,64), pero que sin embargo debido a la poca información disponible es preferible el uso de alternativas conocidas más seguras, aunque no se han constatado efectos adversos en neonatos ^(64,65). Según e-lactancia está catalogado de riesgo muy bajo durante la lactancia y una dosis relativa de 0,3% ⁽⁶⁴⁾. Su uso durante el embarazo está catalogado por la FDA de categoría C ⁽²⁵⁾.

Benzamidas:

- **Sulpirida:** según ficha técnica en humanos se dispone de datos clínicos limitados en mujeres embarazadas tratadas con sulpirida. En la mayoría de los casos de trastornos fetales y neonatales notificados durante el tratamiento con sulpirida durante el embarazo, se pueden sugerir explicaciones alternativas que parecen más probables. Por lo tanto, debido a su limitada experiencia no se recomienda el uso de sulpirida durante el embarazo. Durante la lactancia tampoco se recomienda ⁽⁶⁶⁾.

Otras fuentes describen que se excreta en la leche materna en cantidades bastante importantes, muy por encima del valor aceptado del 10% de la dosis ajustada al peso materno en algunos casos. Y en cuanto al efecto en la descendencia no se han encontrado efectos secundarios ⁽⁶⁷⁾. En e-lactancia se cataloga con un riesgo bajo y una dosis relativa de 3 (0,8 – 6%) ⁽⁶⁸⁾.

Antipsicóticos de segunda generación:

- **Clozapina:** fármaco antipsicótico gold-standard cuya utilización quedó relegada al uso en esquizofrenias resistentes a tratamiento debido a la existencia de efectos adversos graves como la agranulocitosis. Según ficha técnica existen solo limitados datos clínicos de embarazos con este tratamiento. Los estudios en animales no indican ni directa ni indirectamente efectos nocivos en lo que respecta a embarazo, desarrollo fetal, parto o desarrollo postnatal. Recomiendan precaución en la prescripción a mujeres embarazadas. En cuanto a la lactancia los estudios en animales sugieren que clozapina se excreta a través de la leche materna y tiene efecto en el lactante, con lo que no se recomienda la lactancia ⁽⁶⁹⁾.

Otros estudios describen que se ha asociado a un mayor riesgo de incremento ponderal y en el desarrollo de diabetes tipo II, acompañado en consecuencia de los riesgos que implica la diabetes gestacional ⁽²⁵⁾. En un estudio finlandés (n= 1181090) en el que se dividieron las participantes en tres grupos (expuestas a antipsicóticos de segunda generación n = 4225; expuestas a antipsicóticos de primera generación n = 1576 y no expuestas n = 21125) se observó la prevalencia de diabetes gestacional más alta en el grupo de mujeres que estaban en tratamiento con Clozapina con un 32,8% ⁽⁵⁰⁾.

En contrapartida, es importante recalcar que la Clozapina es uno de los escasos fármacos antipsicóticos que la FDA ha catalogado en riesgo B de teratogenia ^(35,70).

La Clozapina alcanza niveles relativamente altos en leche materna y sangre fetal, en comparación con otros fármacos, y se han descrito casos de agranulocitosis y somnolencia en recién nacidos ^(21,70,71). Los últimos estudios epidemiológicos sobre la aparición de agranulocitosis sugieren que la incidencia es baja, mucho menor de la que se pensaba hace unas décadas ⁽⁷²⁾, sin embargo, hasta conocer más datos publicados sobre este fármaco en relación con la lactancia, son preferibles alternativas conocidas más seguras ^(55,70). Cuenta con una dosis relativa de 1-1,5%, está catalogada de riesgo bajo ⁽⁷³⁾, y en la categoría L3 ⁽³⁵⁾.

- **Olanzapina:** según ficha técnica no hay ningún estudio adecuado y bien controlado en mujeres embarazadas. Recomienda que las mujeres notifiquen a su médico si se encuentran embarazadas o piensan quedarse embarazadas durante el tratamiento. Como la experiencia humana es limitada, recomiendan su uso en el embarazo sólo cuando los beneficios potenciales justifiquen el riesgo potencial para el feto. En cuanto a la lactancia describe que, en un estudio en mujeres sanas, la olanzapina se excretaba en

la leche materna. La exposición media del lactante se estimó en un 1,8% de la dosis materna de olanzapina. Según ficha técnica se desaconseja la lactancia materna a las madres tratadas con olanzapina ⁽⁷⁴⁾.

Se ha determinado que la olanzapina es el fármaco que mayor paso placentario se ha demostrado que tenga en comparación con el resto de fármacos antipsicóticos, sin embargo no se asocia con riesgo significativo de teratogenia ⁽⁷⁵⁾. Su riesgo de teratogenia está catalogado por la FDA en categoría C ⁽³⁵⁾. Diversos estudios afirman que en el uso de olanzapina intraútero se ha descrito casos de letargia, temblor e hipertonia neonatales cuando su uso ha sido especialmente durante el tercer trimestre de embarazo ⁽³⁵⁾.

Respecto a la lactancia es el fármaco con el que más experiencia contamos ⁽⁷⁰⁾. El registro de fármacos durante la lactancia LactMed® recoge datos que orientan hacia la seguridad de las dosis maternas de hasta 20 mg diarios, puesto que producen niveles bajos en la leche materna y niveles indetectables en sangre del recién nacido. En la mayoría de casos no se han notificado efectos secundarios a corto plazo a excepción de la sedación, irritabilidad, succión débil o temblor. Además, referencia que la seguridad en el uso de olanzapina se considera aceptable y que revisiones sistemáticas sobre antipsicóticos de segunda generación concluyeron que la olanzapina es un fármaco de primera línea durante la lactancia ^(15,76). Aun con todo, está recomendada la vigilancia de los lactantes expuestos ⁽⁷⁷⁾.

Este fármaco cuenta con una dosis relativa de 0,3-4%, está catalogada de riesgo muy bajo ⁽⁷⁸⁾ y en la categoría L2 ^(35,53).

- **Risperidona:** según ficha técnica no existen datos suficientes sobre la utilización de risperidona en mujeres embarazadas. Aunque no ha sido teratogénica en estudios animales, se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. Por ello no debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuera claramente necesario. Si se considera necesario suspender su administración durante el embarazo, no debe hacerse de forma repentina. En cuanto a la lactancia, se ha demostrado en estudios que se excretan en pequeñas cantidades por la leche materna. No se dispone de datos sobre reacciones adversas en los lactantes, por cual debería sopesarse el beneficio de la lactancia frente a los posibles riesgos para el niño ⁽⁷⁹⁾.

Otras fuentes describen un ligero aumento en el riesgo de malformaciones fetales con el uso de risperidona en comparación con el resto de antipsicóticos de segunda generación y plantean la posibilidad de que la paliperidona también lo presente, al ser el metabolito activo de la risperidona ^(80,81). En un estudio con 503158 embarazadas, no hubo datos que cercioraran el hecho de que las clases de antipsicóticos o las monoterapias antipsicóticas individuales se asociaran con un mayor riesgo de malformaciones graves. A pesar de ello, al analizar el grupo expuesto solamente a risperidona, se halló un riesgo relativo de malformaciones de 1,41, lo que puede hacernos ver que, aunque no se pueda describir una causalidad, es preciso llevar un control estrecho de los embarazos y el recién nacido ⁽⁸²⁾. En otro estudio llevado a cabo sobre las complicaciones

obstétricas asociadas al uso de antipsicóticos de segunda generación, la risperidona fue la que presentó menor prevalencia de diabetes gestacional, después de la ziprasidona, con un 18,6% de casos en los expuestos ⁽⁵⁰⁾.

La FDA clasifica este fármaco en cuanto a su riesgo teratogénico en la categoría C ⁽²⁵⁾.

Respecto a la lactancia, según LactMed®, con dosis de hasta 6 mg/día encontramos concentraciones bajas en leche materna. Además, la concentración en sangre del lactante es muy reducida ⁽⁸³⁾. Este fármaco cuenta con una dosis relativa de 2,8 - 4,3%, está catalogada de riesgo muy bajo ⁽⁸⁴⁾, y en la categoría L3 ⁽³⁵⁾.

- **Aripiprazol:** según ficha técnica no hay ensayos en mujeres embarazadas bien controlados y adecuados con aripiprazol. Debido a información de seguridad insuficiente en humanos y datos inciertos en estudios de reproducción animal, este medicamento no debe utilizarse en el embarazo, a menos que el beneficio esperado justifique claramente un riesgo potencial en el feto. En cuanto a la lactancia, el aripiprazol y sus metabolitos se excretan en la leche materna, y por ello se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o de retirar el tratamiento con aripiprazol ⁽⁸⁵⁾.

Otras fuentes como un estudio de cohortes francés con 87 mujeres embarazadas expuestas y 172 mujeres controles, llegó a la conclusión que no hubo un aumento en malformaciones graves, abortos o diabetes gestacional estadísticamente significativo en el grupo expuesto a aripiprazol. Sin embargo, sí que se describió asociación de aumento de recién nacidos prematuros y restricción del crecimiento fetal ⁽⁸⁶⁾. Otro estudio, aunque con una población de estudio reducida (n=26), describió también asociación entre el uso de aripiprazol durante el embarazo con el aumento de hipertensión durante la gestación, bajo peso al nacimiento y prematuridad. También descartaba la asociación del fármaco con un aumento en el riesgo de diabetes gestacional ⁽⁸⁷⁾. Este fármaco es una buena elección dentro de los antipsicóticos atípicos para evitar los efectos metabólicos típicos de estos.

La FDA clasifica este fármaco en cuanto a su riesgo teratogénico en la categoría C ⁽²⁵⁾.

Respecto a la lactancia, la información limitada de la que disponemos indica que las dosis de hasta 15 mg/día producen niveles reducidos en la leche materna ^(88,89). Una característica reseñable de este fármaco en cuando a la lactancia es su efecto sobre la prolactina, pues puede reducir sus concentraciones séricas e incluso se utiliza como tratamiento de ciertos prolactinomas ⁽⁸⁸⁻⁹⁰⁾.

El Aripiprazol cuenta con una dosis relativa de 0,7 - 4,8%, está catalogada de riesgo bajo ⁽⁹⁰⁾ y en la categoría L3 ⁽³⁵⁾.

- **Quetiapina:** según ficha técnica la moderada cantidad de datos publicados sobre embarazos de riesgo, incluidas las notificaciones individuales y algunos estudios observacionales, no sugieren un aumento del riesgo de malformaciones debido al tratamiento. Sin embargo, basándose en todos los datos actuales, no se puede extraer una conclusión definitiva. En cuanto a la lactancia la excreción de quetiapina a dosis terapéuticas parece ser inconsistente. Debido a la falta de datos sólidos, se debe tomar una decisión para interrumpir la lactancia o para interrumpir el tratamiento con quetiapina ⁽⁹¹⁾.

La quetiapina es el fármaco antipsicótico que menos paso placentario tiene (un 23.8%) ^(75,92). Además, cuenta junto con la olanzapina, con la menor tasa de abortos o recién nacidos muertos, aunque por otra parte cuentan con los riesgos más elevados para desarrollar diabetes gestacional ^(75,80). Concretamente en un estudio de 2019, en el grupo de expuestos a quetiapina (n=3244) un 24,6% desarrollaron diabetes gestacional ⁽⁵⁰⁾. En cuanto al riesgo de teratogenia, no se han asociado nunca casos de malformaciones con el uso de quetiapina ⁽⁷⁵⁾, a excepción de un estudio de cohortes australiano en el cual se han documentado, de manera descriptiva, tres casos de malformaciones en recién nacidos expuestos a este fármaco. La FDA clasifica el fármaco en cuanto a su riesgo teratogénico en la categoría C ⁽²⁵⁾.

Respecto a la lactancia, se estima que la quetiapina, debido a sus ínfimas concentraciones tanto en leche materna como en sangre del lactante y a la ausencia de efectos adversos en el lactante en situaciones de uso exclusivo de quetiapina sin otros fármacos psicotrópicos concomitantes, se posiciona como el fármaco antipsicótico de segunda generación de primera o segunda elección durante el periodo de lactancia ^(93,94). La quetiapina cuenta con una dosis relativa de 0,1 - 0,43%, está catalogada de riesgo muy bajo ⁽⁹⁴⁾ y en la categoría L4 ⁽³⁵⁾.

- **Lurasidona:** según ficha técnica no disponemos de datos suficientes en mujeres embarazadas ni estudios experimentales animales sobre su uso durante el embarazo, por lo cual se desconoce el posible riesgo y se desaconseja su uso a menos que sea claramente necesario. En cuanto a la lactancia, se desconoce si el fármaco o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Solo se debe considerar la lactancia en las mujeres que tomen lurasidona si el posible beneficio del tratamiento justifica el posible riesgo para el niño ⁽⁹⁵⁾.

No contamos con estudios que analicen los riesgos para el feto durante un embarazo expuesto a este fármaco, por lo que la FDA lo clasifica en la categoría C. La lurasidona tiene una fijación a proteínas plasmáticas del 99%, por lo que puede parecer que el paso a la leche materna sea muy reducido, y permita la lactancia sin riesgo para el lactante ^(96,97). Sin embargo, no existe evidencia por lo que es de mayor seguridad la utilización de otros fármacos durante este periodo.

La dosis relativa de la lurasidona es de 0,44%, está catalogada de riesgo muy bajo ⁽⁹⁷⁾ y en la categoría L3 ⁽⁵³⁾.

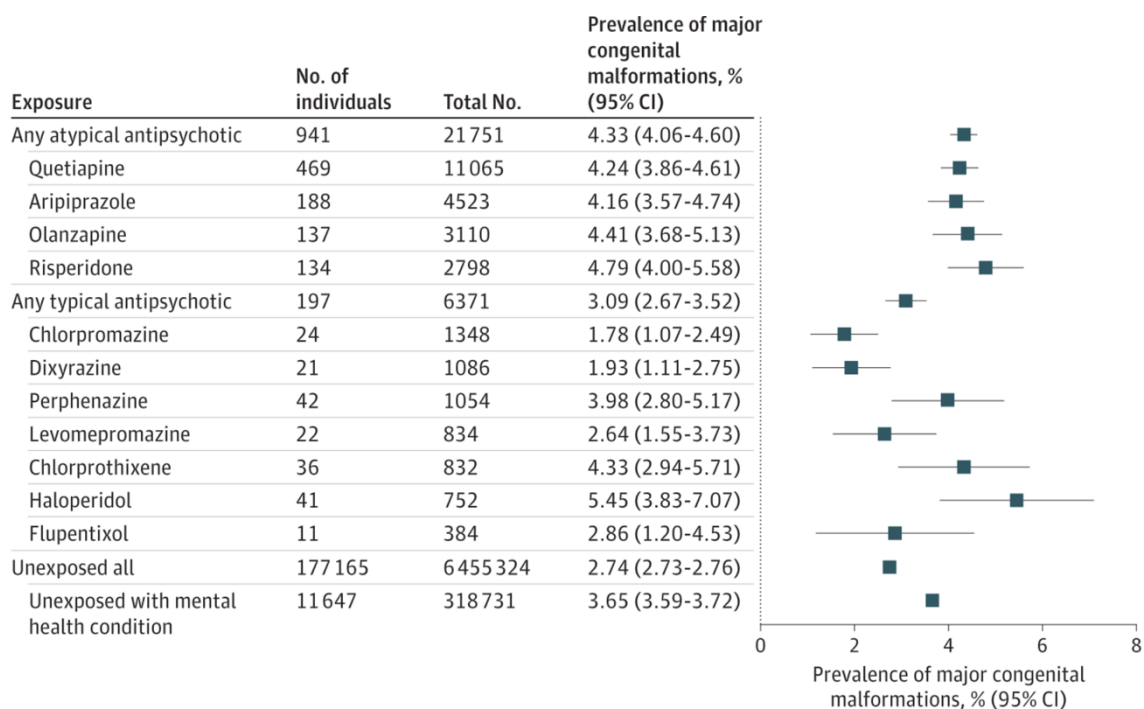


Figura 9. Riesgo absoluto agrupado con IC del 95% de malformaciones mayores globales entre los recién nacidos vivos con y sin exposición a antipsicóticos intraútero, tomado de ⁽¹⁰⁰⁾.

El riesgo de tener un recién nacido diagnosticado de cualquier malformación congénita mayor fue del 2,7% (IC 2,7%-2,8%) (riesgo absoluto agrupado) entre todas las mujeres no expuestas y del 3,7% (IC 95%, 3,6%-3,7%) cuando se restringió a las mujeres no expuestas con una enfermedad mental. El riesgo de cualquier malformación congénita mayor fue del 4,3% (IC 95%, 4,1%-4,6%) entre las expuestas a antipsicóticos atípicos y del 3,1% (IC 95%, 2,7%-3,5%) entre las expuestas a antipsicóticos típicos, con riesgos que oscilaron entre el 1,8% (IC 95%, 1,1%-2,5%) y el 5,5% (IC 95%, 3,8%-7,1%), dependiendo del fármaco antipsicótico específico.

8.3 RECOMENDACIONES PARA EL USO DE ANTIPSICÓTICOS: GUÍAS TERAPÉUTICAS

No contamos con fármacos antipsicóticos aprobados para su uso durante el embarazo o la lactancia ⁽²⁵⁾. Si embargo como hemos ido comentando a lo largo del trabajo siempre hay que individualizar en cada caso y valorar el riesgo-beneficio. Se debe hacer con un equipo multidisciplinar formado por el psiquiatra, el obstetra o experto en medicina fetal y el pediatra.

Contamos con recomendaciones generales de actuación consensuadas en las guías más recientes, las cuales deberían seguirse de manera sistemática por los profesionales del equipo multidisciplinar que lleve el caso ^(15,98):

- Estudiar el caso concreto de la paciente de manera conjunta.

- Proveer información detallada y comprensible a la paciente, su pareja y el entorno de manera continuada. Siendo esta entre otras:
 - El grado de incertidumbre con respecto a los riesgos y beneficios del tratamiento durante el embarazo.
 - Los beneficios del tratamiento, proporcionados a la gravedad de la psicosis subyacente y los riesgos que supondría una recaída.
 - Los riesgos asociados a la interrupción o cambio de tratamiento durante el embarazo.
 - La importancia de un seguimiento y monitorización cercanos que garanticen una actuación inmediata en el caso de recaída.

- El consentimiento informado es la expresión de la conformidad libre, voluntaria y consciente de un paciente, manifestada en el pleno uso de sus facultades después de recibir la información adecuada, para que tenga lugar una actuación que afecta a su salud como un procedimiento o tratamiento médico, una prueba genética o un ensayo clínico, tras el proceso de proporcionarle información importante, como los riesgos y beneficios posibles del mismo. Para la administración de fármacos en el embarazo y lactancia, no es necesario que sea por escrito, salvo que se trate de fármacos en los que exista un elevado riesgo o se utilicen fármacos cuyo riesgo concreto en la paciente sea conocido. De todos modos, el proceso informativo y el consentimiento verbal debe quedar reflejado en la historia clínica y ser repetido en los tres trimestres del embarazo y en el periodo de lactancia, ya que los posibles riesgos no son iguales.

- Asegurar una cobertura integral de las necesidades de la paciente gestante. Esto incluye tanto el seguimiento médico como el apoyo emocional y social.

- Se debería ofrecer consejos dietéticos y un plan de ejercicio físico acorde con el estado de la paciente. Además de la recomendación de abandono de sustancias como el tabaco, alcohol u otras drogas.

- Los suplementos de ácido fólico (5 mg/día) deben iniciarse lo más precozmente posible, desde los tres meses anteriores a la concepción y continuar los tres meses siguientes, especialmente en las gestantes con sobrepeso.

- Antipsicóticos como la olanzapina o clozapina deberían de evitarse cuando existe riesgo para el desarrollo de diabetes tipo II o elevado sobrepeso, debido a su perfil de efectos secundarios.

- Las guías más antiguas recomendaban, si fuera posible, intentar que las primeras 12 semanas del embarazo fueran un periodo libre de tratamiento farmacológico, interrumpiéndolo de forma paulatina para minimizar riesgos. Sin embargo, las de mayor actualidad, como la publicada en 2020 por la Asociación Estadounidense de Psiquiatría, recomienda no realizar cambios de antipsicótico, incluso ante la posibilidad de que no sea el fármaco más seguro.

- Si la interrupción del tratamiento no es viable, reducir la dosis a la mínima eficaz y hacer uso de monoterapia.
- Evitar iniciar el uso de fármacos de acción prolongada y las formulaciones inyectables de liberación prolongada en el periodo del embarazo, a no ser que la paciente se encuentre en tratamiento con estos fármacos y exista un alto riesgo de recaída.
- Durante el tercer trimestre, mantener seguimiento estrecho y valorar las necesidades de ajuste de dosis.
- En las guías más antiguas, el mes previo a la fecha previsto de parto y si fuera posible, se recomendaba reducir la dosis en la medida de lo posible para evitar riesgos de toxicidad perinatal. Sin embargo, actualmente ante la posibilidad de una recaída, esto no está recomendado.
- Reinstaurar la medicación a dosis plenas inmediatamente tras el parto para reducir el riesgo de recaída postparto.
- El recién nacido debe estar vigilado con regularidad por parte de su pediatra para el control de los posibles efectos secundarios. Esto incluye el grado de dificultad respiratoria, la distonía aguda, el estado de alerta, los signos extrapiramidales, los retrasos en el desarrollo y el síndrome metabólico. Si la madre ha sido tratada con clozapina, habrá que añadirle al control rutinario el recuento de neutrófilos.
- Control estrecho de la madre atendiendo a posibles efectos adversos de la medicación o recurrencia de la enfermedad.

Lo primero que deberíamos hacer tras tomar la decisión de pautar fármacos antipsicóticos durante el embarazo es preparar la forma de monitorizar y realizar el control periódico de la salud de nuestra paciente. Para ello, y respondiendo a la previsión de los posibles efectos adversos de estos fármacos deberíamos analizar y registrar ciertos parámetros como lo son ^(12,15,98):

- El peso y perímetro abdominal.
- El pulso y tensión arterial.
- La glucemia en ayunas, hemoglobina glicosilada, perfil lipídico y concentraciones de prolactina.
- La evaluación de trastornos del movimiento.
- El estado nutricional, dieta y nivel de actividad física.

A partir de aquí y durante el periodo completo, tendremos que monitorizar todos estos aspectos incluyendo revisiones periódicas, la realización de la prueba de tolerancia oral a la glucosa probablemente antes de las semanas 24-28, que son las protocolarias, las revisiones ecográficas y la monitorización de la medicación teniendo en cuenta los cambios fisiológicos.

Por último, aunque no exista indicación para el uso de fármacos antipsicóticos durante el embarazo y lactancia, las recomendaciones de estudios multicéntricos y revisiones recientes publicadas en pubmed, siempre teniendo en cuenta que no está recomendado el cambio de monoterapia cuando la paciente esté estable, posicionan como primera elección durante el embarazo la quetiapina, el haloperidol o la olanzapina, y como fármacos de segunda elección el aripiprazol y la lurasidona. Teniendo en cuenta que la olanzapina y la clozapina deben evitarse en caso de elevado riesgo de diabetes gestacional. Además de evitar la politerapia y la risperidona ^(34,98).

Durante el periodo de lactancia, como hemos descrito no hay evidencia suficiente para extraer conclusiones fiables. Aun así, el fármaco de primera elección es la olanzapina, mientras que los antipsicóticos de segunda elección son la amisulpirida y el haloperidol. Evitándose en la medida de lo posible la clozapina ^(34,98).

9. CASO CLÍNICO A MODO DE EJEMPLO

En este apartado plasmaremos un ejemplo de manejo en un caso real ⁽⁷⁰⁾:

Mujer de 35 años diagnosticada de esquizofrenia a los 26. Comenzó con tratamiento con risperidona, posteriormente con amisulpirida y finalmente, debido a resistencia al tratamiento y alucinaciones auditivas persistentes comenzó con tratamiento con clozapina, con el cual consiguió remisión. Tuvo un primer embarazo a los 25 años y acude por nuevo embarazo no planificado. Al no ser planificado y contar ya con terapia antipsicótica de base que es efectiva para la paciente, aún más tratándose de una coyuntura en la cual el control de la enfermedad ha sido arduo, se decide no realizar cambios en la elección del fármaco. Así pues, se continúa con la clozapina durante el periodo de embarazo y lactancia.

Este caso concreto está descrito en la literatura en un artículo en la revista de Psiquiatría y Psicofarmacología Clínica. Durante este segundo embarazo no se reportaron efectos adversos en el recién nacido ni la madre. Más tarde se confirmó un tercer embarazo, en el que se siguió un control más estrecho. No se observaron alteraciones ecocardiográficas durante el embarazo, no tuvo lugar ninguna recaída y no se objetivó agranulocitosis, convulsiones u otras complicaciones en el recién nacido. Sin embargo, incluso ante la ausencia de antecedentes familiares de diabetes, la desarrolló en la semana 18 de embarazo. Cuando se planteó la decisión de realizar o no lactancia materna, se expuso la posibilidad de un cambio farmacológico a olanzapina por su mejor perfil durante la lactancia, ante lo cual la familia aceptó. Durante el cambio de antipsicótico, la mujer comienza con alucinaciones auditivas y agitación. Debido a ello se volvió a instaurar clozapina y el recién nacido se desarrolló con normalidad durante el año de seguimiento postparto.

10. CONCLUSIÓN

- La prevalencia de trastornos psicóticos entre mujeres en edad fértil no es despreciable y necesita de un manejo responsable y actualizado para la optimización de su tratamiento.
- No existe evidencia suficiente actualmente que guíe con seguridad la elección de unos fármacos sobre otros.
- Se recomienda mantener el control óptimo de los trastornos mentales durante el embarazo y el periodo del posparto, considerandos de alto riesgo a todas las mujeres afectas de graves trastornos mentales.
- Se recomienda utilizar la dosis mínima eficaz y monitorizar estrechamente a la madre y el feto o lactante.
- El uso racional e individualizado en mujeres embarazadas y lactancia es fundamental para tratar de garantizar la salud de la madre y el recién nacido.
- Es necesaria la realización de registros poblaciones y estudios más amplios para obtener la evidencia de la que carecemos actualmente.

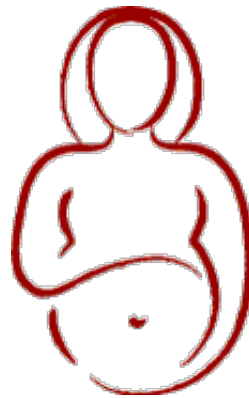


Figura 10. Logo de The MGH Center for Women's Mental Health.

11. BIBLIOGRAFÍA:

1. Chisolm MS, Payne JL. Management of psychotropic drugs during pregnancy. Vol. 352, BMJ. BMJ Publishing Group; 2016.
2. Edinoff AN, Sathivadivel N, McNeil SE, Ly AI, Kweon J, Kelkar N, et al. Antipsychotic Use in Pregnancy: Patient Mental Health Challenges, Teratogenicity, Pregnancy Complications, and Postnatal Risks. Vol. 14, Neurology International. MDPI; 2022. p. 62-74.
3. Benedicto Crespo Facorro, Javier Vázquez Bougrón, Rosa Ayesa Arriola, Jesús Artal Simón, Óscar Vallina Fernández, Ana María Gutierrez Pérez, Lourdes Lasa Aznar. Protocolo de Intervención Temprana en Psicosis de Cantabria.
4. Martín Gutiérrez R, Payá González B. Las psicosis de inicio temprano: una revisión. 2016.
5. Grupo CTO, Álvaro Huidobro Pérez-Villamil. Manual de Psiquiatría 12 Edición. 2021. Disponible en <https://campus.grupocto.com/#!/manual/PQ>
6. Carol Tamminga, M.U.S.M.D. Trastorno psicótico inducido por sustancias/medicación - Trastornos psiquiátricos - Manual MSD versión para profesionales. 2022. Disponible en <https://www.msmanuals.com/es-es/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/esquizofrenia-y-trastornos-relacionados/trastorno-psic%C3%B3tico-inducido-por-sustancias-medicaci%C3%B3n>
7. Asociación Americana de Psiquiatría, Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5®), 5a Ed. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2014.
8. Base de Datos Clínicos de Atención Primaria-BDCAP. Subdirección General de Información Sanitaria. Salud mental en datos: prevalencia de los problemas de salud y consumo de psicofármacos y fármacos relacionados a partir de registros clínicos de atención primaria. BDCAP Series 2. Madrid: Ministerio de Sanidad. 2021. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.arteri.2013.05.006>
9. Howes OD, Bukala BR, Beck K. Schizophrenia: from neurochemistry to circuits, symptoms and treatments. Vol. 20, Nature Reviews Neurology. Nature Research; 2024. p. 22-35.
10. da Silva TL, Ravindran A V. Contribution of sex hormones to gender differences in schizophrenia: A review. Vol. 18, Asian Journal of Psychiatry. Elsevier; 2015. p. 2-14.
11. Seeman M V. Women and psychosis. Vol. 8, Women's Health. 2012. p. 215-24.
12. García-Herrera Pérez-Bryan JMa, Hurtado Lara MM, Quemada González C, Nogueras Morillas EV, Bordallo Aragón A, Martí García C, Millán

- Carrasco A, Rivas Guerrero F, Morales Asencio JM. Guía de Práctica Clínica para el Tratamiento de la Psicosis y la Esquizofrenia. Manejo en Atención Primaria y en Salud Mental. Plan Integral de Salud Mental. Servicio Andaluz de Salud, 2019.
13. Nucifora FC, Woznica E, Lee BJ, Cascella N, Sawa A. Treatment resistant schizophrenia: Clinical, biological, and therapeutic perspectives. Vol. 131, *Neurobiology of Disease*. Academic Press Inc.; 2019.
 14. Rose S, Dotters-Katz SK, Kuller JA. Electroconvulsive Therapy in Pregnancy: Safety, Best Practices, and Barriers to Care. *Obstetrical and Gynecological Survey*. 2020 Mar 1;75(3):199–203. Disponible en: https://journals.lww.com/obgynsurvey/fulltext/2020/03000/electroconvulsive_therapy_in_pregnancy__safety,.20.aspx
 15. Administración de la Comunidad Autónoma del País Vasco O, Zardoya Mateo MJ, Medrano Albéniz J, Pacheco Yáñez L. Uso de psicofármacos durante el embarazo y lactancia. 2016. Disponible en: www.osakidetza.euskadi.eus
 16. Arnison T, Rask O, Nordenskjöld A, Movahed Rad P. Safety of and response to electroconvulsive therapy during pregnancy: Results from population-based nationwide registries. *Acta Psychiatr Scand*. 2023; Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/acps.13623>
 17. Kane JM, Robinson DG, Schooler NR, Mueser KT, Penn DL, Rosenheck RA, et al. Comprehensive Versus Usual Community Care for First-Episode Psychosis: 2-Year Outcomes From the NIMH RAISE Early Treatment Program. *Am J Psychiatry*. 1 de abril de 2016;173(4):362-72. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26481174/>
 18. Emami M, Kheirabadi G, Fallahi M. The Effect of Lieberman Community Return Program on Reducing Positive and Negative Symptoms and Improving Social Skills in Patients with Schizophrenia. *Adv Biomed Res*. 1 de enero de 2023;12(1):146. Disponible en: https://doi.org/10.4103/ABR.ABR_21_21.
 19. En, M. et al. Guía de práctica clínica para el tratamiento de la psicosis y la esquizofrenia. 2016.
 20. Chokhawala K, Stevens L. Antipsychotic Medications. *Autism Spectrum Disorders: A Handbook for Parents and Professionals: Volume 1: A-O: Volume 2: P-Z*. 26 de febrero de 2023;1-2:13. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK519503/>
 21. Babu GN, Desai G, Chandra PS. Antipsychotics in pregnancy and lactation. Vol. 57, *Indian Journal of Psychiatry*. Wolters Kluwer Medknow Publications; 2015. p. 303–7.
 22. Maltepe E, Fisher SJ. Placenta: The Forgotten Organ. *Annu Rev Cell Dev Biol*. 13 de noviembre de 2015;31:523-52.

23. Martín Guillén S, Álvarez de Cienfuegos A, Hurtado García R. Una situación especial: tratamiento con anticuerpos monoclonales y embarazo en mujeres con enfermedades inflamatorias sistémicas. Vol. 12, Reumatología Clínica. Ediciones Doyma, S.L.; 2016. p. 358-9.
24. V. Seeman M, Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC). Antipsicóticos: factores que contribuyen a la aparición de eventos adversos en las mujeres. Disponible en: www.siicsalud.com
25. Gibert Rahola J. Informe sobre antidepresivos y antipsicóticos en el embarazo. 2017.
26. Truchet S, Honvo-Houéto E. Physiology of milk secretion. Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism. 1 de agosto de 2017;31(4):367–84.
27. e-lactancia: ¿Es compatible con la lactancia?. Disponible en: <https://www.e-lactancia.org/>
28. APILAM. Olanzapina. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 14 jun 2022. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/olanzapine/product/>
29. Uygur ÖF, Uygur H. Neurodevelopmental and growth follow-up of the baby exposed to antipsychotics during pregnancy and lactation: a case report. Psychiatry and Clinical Psychopharmacology. 2 de octubre de 2019;29(4):744-7. Disponible en: <http://www.e-lactancia.org/breastfeeding/olanzapine/product/>
30. Jairaj C, Seneviratne G, Bergink V, Sommer IE, Dazzan P. Postpartum psychosis: A proposed treatment algorithm. Vol. 37, Journal of Psychopharmacology. SAGE Publications Ltd; 2023. p. 960–70.
31. Le J. Generalidades sobre la farmacocinética - Farmacología clínica - Manual MSD versión para profesionales. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/farmacolog%C3%ADa-cl%C3%ADnica/farmacocin%C3%A9tica/generalidades-sobre-la-farmacocin%C3%A9tica>
32. Ochoa Mazarro Md. “Influencia del género en la farmacocinética y la seguridad de los estudios de bioequivalencia” Universidad Autónoma de Madrid Facultad de Medicina. 2015.
33. Kzma JM, van den Anker J, Allegaert K, Dallmann A, Ahmadzia HK. Anatomical and physiological alterations of pregnancy. Vol. 47, Journal of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics. Springer; 2020. p. 271–85.
34. Brand BA, Haveman YRA, de Beer F, de Boer JN, Dazzan P, Sommer IEC. Antipsychotic medication for women with schizophrenia spectrum disorders. Psychol Med. 1 de julio de 2023;53(10):4832.

35. Bertolín Guilléna JM, Soler Company E. Uso de antipsicóticos durante el embarazo y la lactancia. Rev Psiquiatr Salud Ment (Barc). 2009;2(3):138-45. Disponible en: www.elsevier.es/saludmental
36. Trastorno psicótico materno. Psicosis materna, esquizofrenia, trastorno bipolar y lactancia materna: ¿son compatibles? Disponible en: <https://www.e-lactancia.org/breastfeeding/maternal-psychotic-disorder-maternal-psychosis-schizophrenia-bipolar-disorder/product/>
37. Bruno C, Cesta CE, Hjellvik V, Ulrichsen SP, Bjørk MH, Esen BÖ, et al. Antipsychotic use during pregnancy and risk of specific neurodevelopmental disorders and learning difficulties in children: a multinational cohort study. EClinicalMedicine. 1 de abril de 2024;70.
38. Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C, Hay M, Yonkers KA, Bloch MH. Obstetric and Neonatal Outcomes After Antipsychotic Medication Exposure in Pregnancy. Obstetrics and gynecology. 22 de mayo de 2015;125(5):1224. Disponible en: [/pmc/articles/PMC4418034/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25718034/)
39. Santos Martín MT, Gómez Santos E, Torres del Pino M, Toledo Muñoz-Cobo G, Pérez Hernández A. Diabetes gestacional y pregestacional: características perinatales y morbilidad neonatal. An Pediatr (Engl Ed). 1 de febrero de 2022; 96(2):158-60. Disponible en: <https://www.analesdepediatria.org/es-diabetes-gestacional-pregestacional-caracteristicas-perinatales-articulo-S1695403321001739>
40. Guía clínica de Diabetes gestacional - Fisterra. 2024. Available from: <https://www.fisterra.com/guias-clinicas/diabetes-gestacional/#sectb6>
41. García MI, Coo S, Valdés V, Ceric F. Mecanismos neuroendocrinos a la base de la asociación entre salud mental materna y lactancia Neuroendocrine mechanisms underlying the association between maternal mental health and breastfeeding. 2023; Disponible en: www.rechog.com
42. Asociación Española de Pediatría A. Manual de Lactancia Materna / De la teoría a la práctica. Editorial Médica Panamericana; 2008.
43. Labián Muñoz C, Olza Fernández I, Serrano Drozdowskyj E. Lactancia para psiquiatras: Recomendaciones sobre el empleo de psicofármacos en madres lactantes. 2011;74(2):23-2011. Disponible en: www.archivosdepsiquiatria.es
44. Carol Tamminga MUSMD. Agentes antipsicóticos - Trastornos psiquiátricos - Manual MSD versión para profesionales. 2022. Available from: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-psiqui%C3%A1tricos/esquizofrenia-y-trastornos-relacionados/agentes-antipsic%C3%B3ticos>

45. Ceruelo Bermejo J, Sonsoles Y, Rodicio G. Antipsicóticos típicos. Antipsicóticos atípicos Puntos clave Antipsicóticos-Esquizofrenia-Demencia. 2011.
46. Fernández Mal M, Aiex L S, Leticia C, Aiex S. Fármacos antipsicóticos. Med fam Andal. 19(1). Disponible en: <http://www.imedicinas.com/>
47. Cortés Morales B. Síndrome metabólico y antipsicóticos de segunda generación. Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría. 2011 Jun; 31(2):303–20. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-57352011000200009&lng=es&nrm=iso&tlng=es
48. Rojo García A. Guía de utilización de antipsicóticos. Aval de calidad y garantía. 2021.
49. Fabrazzo M, Cipolla S, Camerlengo A, Perris F, Catapano F. Second-Generation Antipsychotics' Effectiveness and Tolerability: A Review of Real-World Studies in Patients with Schizophrenia and Related Disorders. J Clin Med. 1 de agosto de 2022;11(15):4530. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/15/4530/html>
50. Ellfolk M, Leinonen MK, Gissler M, Lahesmaa-Korpinen AM, Saastamoinen L, Nurminen ML, et al. Second-generation antipsychotics and pregnancy complications. Eur J Clin Pharmacol. 1 de enero de 2020;76(1):107-15. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00228-019-02769-z>
51. Sachdeva P, Patel BG, Patel BK. Drug Use in Pregnancy; a Point to Ponder! Indian J Pharm Sci. 1 de enero de 2009;71(1):1. Disponible en: </pmc/articles/PMC2810038/>
52. Gallego Úbeda M, Delgado Téllez De Cepeda L, Campos Fernández De Sevilla MDLA, De Lorenzo Pinto A, Tutau Gómez F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. Farmacia Hospitalaria. 2014;38(4):364-78. Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432014000400012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
53. Medications and Mothers' Milk 2017 - Thomas W. Hale, RPh, PhD, Hilary E. Rowe, PharmD - Google Libros. Disponible en: https://books.google.mw/books?id=jiaTDQAAQBAJ&printsec=frontcover&source=gbs_book_other_versions_r&cad=4#v=onepage&q&f=false
- 54.:: CIMA :: FICHA TECNICA LARGACTIL 100 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/42934/FT_42934.html#4.6
55. Uguz F. A New Safety Scoring System for the Use of Psychotropic Drugs During Lactation. Am J Ther. 1 de enero de 2021;28(1):E118-26. Disponible en:

- https://journals.lww.com/americantherapeutics/fulltext/2021/02000/a_new_safety_scoring_system_for_the_use_of.10.aspx
56. Chlorpromazine. Drugs and Lactation Database (LactMed®). 30 de noviembre de 2022; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501540/>
57. APILAM. Clorpromazina. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 04 sep 2022. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/chlorpromazine/product/>
58. CIMA :: FICHA TECNICA DECENTAN 8 MG COMPRIMIDOS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/29406/FT_29406.html
59. APILAM. Perfenazina. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 04 sep 2022. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/perphenazine/product/>
- 60.:: CIMA :: FICHA TECNICA HALOPERIDOL ESTEVE 10 mg COMPRIMIDOS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58343/FT_58343.html#4.6
61. APILAM. Haloperidol. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 22 feb 2024. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/haloperidol/product/>
62. Guía farmacológica Fundación Pública Urgencias Sanitarias de Galicia-061 Compendio de medicamentos de urgencias. 2018;
- 63.:: CIMA :: FICHA TECNICA CLOPIXOL 10 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/60872/FT_60872.html#4.6
64. APILAM. Zuclopentixol. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 25 jun 2022. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/zuclopenthixol/product/>
65. Zuclopentixol. Drugs and Lactation Database (LactMed®). 30 de noviembre de 2022; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501768/>
- 66.:: CIMA :: FICHA TECNICA SULPIRIDA KERN PHARMA 50 mg CAPSULAS EFG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/73195/FT_73195.html#4.6
67. Sulpiride - Drugs and Lactation Database (LactMed®) - NCBI Bookshelf. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501450/>

68. APILAM. Sulpirida. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 14 jun 2022. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/sulpiride/product/>
- 69.:: CIMA ::. FICHA TECNICA NEMEA 100 mg COMPRIMIDOS EFG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/71566/FT_71566.html#4.6
70. Uygur ÖF, Uygur H. Neurodevelopmental and growth follow-up of the baby exposed to antipsychotics during pregnancy and lactation: a case report.
71. Mcallister-Williams RH, Baldwin DS, Cantwell R, Easter A, Gilvarry E, Glover V, et al. British Association for Psychopharmacology consensus guidance on the use of psychotropic medication preconception, in pregnancy and postpartum 2017. J Psychopharmacol. 1 de mayo de 2017;31(5):519-52. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440103/>
72. Primaria A. Clozapina y agranulocitosis: repensando la utilidad de su monitorización. Aten Primaria. 2021; 53:102114. Disponible en: www.elsevier.es/ap
73. APILAM. Clozapina. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 14 jun 2022. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/clozapine/product/>
- 74.:: CIMA ::. FICHA TECNICA OLANZAPINA CINFA 10 MG CAPSULAS DURAS EFG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/85116/FT_85116.html#4.6
75. Tosato S, Albert U, Tomassi S, Iasevoli F, Carmassi C, Ferrari S, et al. A Systematized Review of Atypical Antipsychotics in Pregnant Women: Balancing Between Risks of Untreated Illness and Risks of Drug-Related Adverse Effects.
76. Olanzapine. Drugs and Lactation Database (LactMed®). 30 de noviembre de 2022; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501056/>
77. Medication Guides | FDA. Disponible en: <https://dps.fda.gov/medguide>
78. APILAM. Olanzapina. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 14 jun 2022. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/olanzapine/product/>
- 79.:: CIMA ::. FICHA TECNICA RISPERIDONA CINFA 6 mg COMPRIMIDOS EFG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/66931/FT_66931.html#4.6

80. Betcher HK, Wisner KL. Psychotropic Treatment during Pregnancy: Research Synthesis and Clinical Care Principles. *J Womens Health*. 1 de marzo de 2020;29(3):310-8.
81. Betcher HK, Montiel C, Clark CT. Use of Antipsychotic Drugs During Pregnancy. *Curr Treat Options Psychiatry*. 15 de marzo de 2019;6(1):17-31. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32775146/>
82. Liu X, Kolding L, Momen N, Gasse C, Pedersen LH. Maternal antipsychotic use during pregnancy and congenital malformations. *Am J Obstet Gynecol MFM*. 1 de junio de 2023;5(6).
83. Risperidone. Drugs and Lactation Database (LactMed®). 15 de febrero de 2024; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501095/>
84. APILAM. Risperidona. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 14 jun 2022. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/risperidone/product/>
- 85.:: CIMA ::. FICHA TECNICA ABILIFY 15 MG COMPRIMIDOS. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04276012/FT_04276012.html
86. Bellet F, Beyens MN, Bernard N, Beghin D, Elefant E, Vial T. Exposure to aripiprazole during embryogenesis: a prospective multicenter cohort study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 1 de abril de 2015;24(4):368-80. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25683615/>
87. Galbally M, Frayne J, Watson SJ, Snellen M. Aripiprazole and pregnancy: A retrospective, multicentre study. *J Affect Disord*. 1 de octubre de 2018;238:593-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29957476/>
88. Aripiprazole. Drugs and Lactation Database (LactMed®). 15 de agosto de 2023; Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501016/>
89. Cuomo A, Goracci A, Fagiolini A. Aripiprazole use during pregnancy, peripartum and lactation. A systematic literature search and review to inform clinical practice. Vol. 228, *Journal of Affective Disorders*. Elsevier B.V.; 2018. p. 229-37.
90. APILAM. Aripiprazol. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 14 jun 2022; acceso 02 jun 2024. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/aripiprazole/product/>
- 91.:: CIMA ::. FICHA TECNICA QUDIX 300 mg COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELICULA EFG. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/70171/FT_70171.html#4.6
92. Kulkarni J, Worsley R, Gilbert H, Gavrilidis E, Van Rheenen TE, Wang W, et al. A Prospective Cohort Study of Antipsychotic Medications in

- Pregnancy: The First 147 Pregnancies and 100 One Year Old Babies. Disponible en: www.plosone.org
93. Quetiapine. Drugs and Lactation Database (LactMed®). 15 de agosto de 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501087/>
94. APILAM. Quetiapina fumarato. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 14 jun 2022. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/quetiapine-fumarate/product/>
- 95.:: CIMA :: FICHA TECNICA LATUDA 37 MG COMPRIMIDOS RECUBIERTOS CON PELÍCULA. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/114913009/FT_114913009.html
96. Lurasidone. Drugs and Lactation Database (LactMed®). 15 de enero de 2023. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501728/>
97. APILAM. Lurasidona. En: e-lactancia.org. APILAM: Asociación para la promoción e investigación científica y cultural de la lactancia materna; 2002 actualizado 15 jun 2022. Disponible en <https://e-lactancia.org/breastfeeding/lurasidone/product/>
98. Lefebvre A, Pouchon A, Bioulac S, Mallet J, Polosan M, Dondé C. Management of schizophrenia in women during the perinatal period: a synthesis of international recommendations. *Expert Opin Pharmacother*. 24 de julio de 2022;23(11):1337-50. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/14656566.2022.2102421>
99. Comprendiendo los riesgos de los antipsicóticos atípicos durante el embarazo - Instituto de Psicofarmacología. Disponible en: <https://psicofarmacologia.com/psiquiatria-clinica/trastorno-bipolar/comprendiendo-los-riesgos-de-los-antipsicoticos-atipicos-durante-el-embarazo>
100. Huybrechts KF, Straub L, Karlsson P, Pazzagli L, Furu K, Gissler M, et al. Association of In Utero Antipsychotic Medication Exposure With Risk of Congenital Malformations in Nordic Countries and the US. *JAMA Psychiatry*. 1 de febrero de 2023;80(2):156. Disponible en: [/pmc/articles/PMC9856848/](https://pmc/articles/PMC9856848/)