

Servicio de Información Farmacológica de la Asociación Española de Psiquiatría Privada

Informe sobre antidepresivos y antipsicóticos en el embarazo

El empleo de psicofármacos en el embarazo es un problema para el psiquiatra. Implica valorar, por un lado, las posibles complicaciones de las enfermedades psiquiátricas durante el mismo y, por otro lado, los riesgos potenciales de la exposición fetal a los psicofármacos.

En la mujer embarazada, las enfermedades psiquiátricas no tratadas o tratadas inadecuadamente pueden llevar a un escaso cumplimiento de los controles prenatales, una nutrición inadecuada, un aumento del consumo de medicamentos sin control médico, un incremento en el consumo de tabaco y alcohol y complicaciones en los vínculos familiares. (ACOG, 2008).

Todos los psicofármacos atraviesan la placenta y se encuentran en líquido amniótico, lo que significa un riesgo potencial para el (Doering y Stewart, 1978; Hostetter y col., 2000). Dicho riesgo depende del período gestacional en que se produce la exposición. Durante las primeras dos semanas de gestación las células embrionarias son multipotenciales, por lo que si un fármaco afecta alguna de ellas otras células pueden reemplazarlas y si se afectan todas se producirá la muerte del embrión previo a la anidación. Por esto, durante este periodo, las posibilidades son que el fármaco carezca de consecuencias (Mazaira, 2004).

Durante el primer trimestre los psicofármacos pueden afectar la formación de los órganos dando lugar a malformaciones morfológicas macroscópicas (Mazaira, 2004). Se dice que un fármaco tiene efectos teratogénicos cuando aumenta el riesgo de padecer una malformación, que en la población general es aproximadamente del 2% al 3% (Nelson y Holmes, 1989). Algunos fármacos tienen una acción teratogénica inespecífica, afectando a los órganos que se encuentran en desarrollo en el momento en que son administrados. En estos casos, una diferencia de 1 o 2 días puede cambiar el perfil teratogénico. Otros fármacos tienen una acción teratogénica específica, afectando determinados órganos o tejidos. En estos casos, la administración de los mismos por fuera del período de formación de dichos órganos no generará estas malformaciones (Aramijo y Benitez, 2003). Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo los psicofármacos pueden alterar el desarrollo y/o el funcionamiento de determinados órganos (Aramijo y Benitez, 2003). De esta forma, pueden dar origen a complicaciones obstétricas (parto pretérmino, bajo peso al nacer y requerimiento de cuidados intensivos), toxicidad perinatal (reacciones adversas similares a las que se observan en el adulto y síndromes de abstinencia) o secuelas neuroconductuales que se manifiestan a largo plazo. (Rebok F, Daray FM. Comunicación personal)

Los datos epidemiológicos muestran que las tasas de abortos espontáneos en las primeras fases del embarazo y la incidencia de malformaciones congénita son del 10 al 20% y del 2 al 3% respectivamente. Además del estilo de vida y la obesidad antes del embarazo y los trastornos psicóticos durante el embarazo también son un factor de riesgo independiente para anomalía fetal. Las pacientes con trastornos psicóticos graves deben ser conscientes de, al menos, dos peligros en el embarazo: el riesgo genético de los trastornos psicóticos como la esquizofrenia y el riesgo de teratogenicidad causado por los antipsicóticos. Las anomalías fetales causadas por los fármacos incluyen principalmente efectos teratogénicos si se toman 3 meses antes del embarazo, toxicidad neonatal 3 meses después del inicio del embarazo y desarrollo anormal del

cerebro y anomalías del comportamiento debidas a la exposición prenatal a los psicofármacos. (Liu D, Xu P, 2017)

El empleo de psicofármacos en la mujer embarazada o durante la lactancia presenta grandes dificultades. La selección de psicofármacos en estos casos es especialmente preocupante cuando se trata de fármacos nuevos, en los que evaluar el riesgo-beneficio para la madre y el feto se realiza con pocos elementos de juicio. la información sobre teratogenicidad medicamentosa no procede de ensayos clínicos controlados, sino de estudios muy heterogéneos, muchos de ellos con serias dudas metodológicas, lo que hace que la información sea de difícil interpretación.

Además, los estudios experimentales preclínicos, obligatorios para el registro de todo medicamento, no son, en la mayoría de los casos, predictivos para el humano. Por otra parte, debemos conocer que los psicofármacos, así como sus metabolitos, por ser lipofílicos, característica necesaria para atravesar la barrera hematoencefálica, llegan con mayor facilidad al feto, a través de la poco selectiva barrera placentaria, por lo que pueden provocar diversos tipos de teratogenia. (Álamo et al. 2009).

No solamente hay que atender de manera global a dos sujetos (madre y feto), sino también manejar dos situaciones distintas, aunque complementarias: embarazo y patología psiquiátrica de la embarazada. (Newport DJ et al, 2006)

Conviene separar los posibles efectos adversos ligados al círculo psicofármacos-embarazo-lactancia, que pueden sintetizarse en los siguientes:

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

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

Factores que influyen en el efecto teratógeno de los fármacos
Fármaco: Dosis Especie
Momento del desarrollo intrauterino
Factores ligados a la madre:

Cinética Toxicidad
Filtro placentario
Cinética fetal

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

(Álamo et al. 2009).

Las variaciones del ciclo menstrual afectan al ciclo intraorgánico de los fármacos. En las mujeres se dan otras circunstancias especiales: embarazo, lactancia, anticonceptivos hormonales, tratamientos hormonales sustitutivos. Todos estos aspectos afectan a la farmacocinética o a la farmacodinamia de los psicofármacos, a las dosis, a la respuesta y a los efectos indeseables.

La efectividad de un fármaco depende de cómo es absorbido, distribuido, metabolizado y excretado del organismo. Hay muchos aspectos en los que difieren la mujer y el hombre en cada uno de estos procesos. En el caso de los psicofármacos, las diferencias específicas en cada uno de estos procesos pueden ser acumulativas o pueden contrarrestarse unas con otras. Se ha de tener en cuenta si se producen durante el periodo fértil o tras la menopausia.

En el embarazo, el aumento del agua total durante el embarazo puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los fármacos. También disminuyen las proteínas totales y la fijación a ellas, incrementándose la fracción libre, lo que puede compensar la dilución por incremento de agua. Disminuye la velocidad de vaciado del tracto gastrointestinal y la secreción ácida del estómago, pudiéndose afectar la absorción de algunos fármacos.

Aumenta la filtración glomerular, teniendo como consecuencia una excreción más rápida de algunos fármacos como el litio del que se precisan dosis más altas. En el segundo trimestre, acostumbra a producirse una disminución fisiológica de la tensión arterial que puede sumarse a la hipotensión ortostática inducida por fármacos como los tricíclicos. Es frecuente el estreñimiento que puede empeorar si se administran fármacos con acción anticolinérgica. En general, durante el embarazo, se necesitan dosis más altas para obtener los mismos niveles plasmáticos y el mismo efecto terapéutico.

Utópicamente, no se debería medicar a ninguna mujer embarazada, especialmente durante el primer trimestre y la última semana antes del parto. Como esto no siempre es posible, se ha de buscar la relación beneficio/riesgo. Se ha de valorar el riesgo de interrumpir una medicación en una mujer que ya está siendo tratada y se queda embarazada.

Se ha de tener en cuenta que todos los fármacos que producen hiperprolactinemia como son los antipsicóticos clásicos, algunos nuevos antipsicóticos, algunos antidepresivos (imipramina, amitriptilina y sertralina) pueden interferir con los procesos de fertilidad. En caso de dificultad para el embarazo, deben utilizarse dosis menores o cambiar de fármaco.

A pesar de los estudios realizados, no se puede garantizar que ningún psicofármaco sea totalmente seguro durante el embarazo. En general, si es necesario administrar psicofármacos, deben darse las mínimas dosis eficaces, en varias tomas diarias para que afecten lo menos posible al feto.

Durante el primer trimestre, deben utilizarse fármacos que tengan las siguientes características:

- Tengan pocos efectos vegetativos
- Carezcan de efectos anticolinérgicos
- Carezcan de efectos cardiovasculares
- No produzcan hipotensión ortostática
- No produzcan sedación

Tenemos que tener en cuenta que:

- 2% a 4% de la población general tienen malformaciones que deterioran función y/o requieren corrección quirúrgica.
- Período de organogénesis (3era a 8va semana) es crítico: abortos, efectos no medibles en el embrión, efectos propiamente teratogénicos, efectos sutiles metabólicos o funcionales que pueden manifestarse mucho después.
- Teratogénesis neuroconductual, toxicidad neonatal, y supresión neonatal.
- Fármacos tomados tras la octava semana, en el 2do y 3er trimestre pueden alterar el crecimiento y la función de órganos normalmente formados. (Gibert Rahola et al, 2011)

La peligrosidad de los psicofármacos se evalúa, en la mayoría de los casos, por las normas establecidas por la FDA. Ningún psicofármaco ha sido aprobado por la FDA para su uso durante el embarazo, por esto, su empleo depende de la valoración de los riesgos y los beneficios que se pueden obtener con el tratamiento. Esta decisión debe ser consensuada con la embarazada y su pareja, y todo debe quedar reflejado en la historia clínica (Paton, 2008).

Sin embargo, hay otra clasificación menos restrictiva, la clasificación australiana ADEC (Australian Drug Evaluation Committee, 1999) que se desarrolló en 1989.

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

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

ANTIDEPRESIVOS

En el tratamiento de una paciente deprimida embarazada hay que ofrecer una información extensa y permanente a la paciente y su pareja acerca de los efectos secundarios y los riesgos de tratar en contraposición a no tratar la enfermedad. La paciente es la que debe decidir entre las alternativas que se le van a presentar, y el psiquiatra adaptará su actuación a los requerimientos y deseos de ésta, salvo en caso de incapacidad mental. Se debería, incluir el consentimiento informado, pero no sólo hay que informar a la gestante y a su pareja de los posibles riesgos de los fármacos sobre el feto, sino también de los riesgos de no tratar la enfermedad (Álamo et al. 2009).

Como veremos, no hay ningún antidepresivo que sea totalmente seguro para su administración en mujeres gestantes, aunque el no tratamiento también tiene sus riesgos. Pero no debemos olvidar la eficacia y la seguridad de la TEC en estas circunstancias, aunque hay opiniones contradictorias. Para Saatcioglu O, Tomruk (2011) es segura, eficaz y casi de elección en las

depresiones severas. Sin embargo, para otros (Leiknes et al, 2015) presenta muchos efectos indeseables sobre el feto y debe considerarse el último recurso.

Entre las distintas publicaciones sobre antidepresivos y embarazo, hemos seleccionado las que nos parecen más interesantes y las expondremos en orden cronológico.

Yonkers et al (2014) indican que la revisión de las publicaciones sobre este tema sugiere que la administración de antidepresivos durante el embarazo está relacionada con cambios en el desarrollo fetal y acortamiento del tiempo de gestación, aunque el efecto sea pequeño. Hay datos sobre efectos transitorios sobre los neonatos, pero no se ha podido establecer un patrón de malformaciones específicas tras la administración de estos fármacos, con la posible excepción de la paroxetina, y malformaciones cardíacas. No hay datos concluyentes que permitan asegurar una relación entre antidepresivos y fases finales del embarazo con hipertensión pulmonar permanente en el embarazo. En muchos estudios sobre el efecto de los antidepresivos no se han excluido otros factores que pueden producir confusión en el momento de analizar los resultados. Los datos disponibles con respecto al riesgo de malformaciones congénitas tras la administración de antidepresivos se refieren fundamentalmente a los ISRS y, en menor medida, a la venlafaxina. Muchos de los informes publicados entran en contradicción respecto a una posible asociación entre ISRS y, específicamente, paroxetina, con malformaciones congénitas. Los resultados contradictorios son probablemente resultado de las diferencias en las cohortes objeto de los estudios y el poder de detectar diferencias en sucesos poco frecuentes; otros estudios utilizaron comparaciones múltiples o tenían una capacidad limitada para ajustar los posibles factores de confusión. Los estudios utilizados para el registro son útiles porque nos dan información sobre un gran número de pacientes, pero a menudo dependen de los datos sobre prescripciones, pero no se puede confirmar que realmente si tomaron la medicación. A pesar de estos inconvenientes, parece que los ISRS no tienen un efecto teratogénico importante. La posible excepción es paroxetina, vinculada en muchos trabajos con malformaciones cardiovasculares. La gravedad de las malformaciones congénitas es subjetiva y algunos defectos cardiovasculares se resuelven espontáneamente con un mínimo deterioro funcional.

En lo que se refiere a nacimientos prematuros, estos mismos autores señalan que hay una tasa más alta entre las madres que toman antidepresivos. No hay ensayos aleatorizados que permitan una evaluación sin factores de confusión. Hay muchos factores que parecen aumentar el riesgo de los antidepresivos favoreciendo el parto prematuro (dosis más altas, períodos de tratamiento más largos, fármaco utilizado) y se confunden con factores de gravedad de la enfermedad o carecen de información detallada sobre las indicaciones para el tratamiento y muchas también carecen de datos sobre los hábitos de salud (por ejemplo, el consumo de cigarrillos y otras sustancias). El hecho de que el nacimiento prematuro espontáneo es más alto con los ISRS en comparación con los controles, incluso con buenos hábitos de salud, trastornos depresivos y gravedad de las enfermedades psiquiátricas, se considera que el efecto de los antidepresivos se debería a un efecto biológico. Sin embargo, si la asociación es causal, el riesgo general es modesto y la duración del embarazo generalmente se acorta en solo 3-5 días. Los estudios que evaluaron un posible síndrome conductual neonatal debido a ISRS tienen varias limitaciones. En particular, la definición y el diagnóstico del síndrome es difícil debido a la constelación de síntomas inespecíficos y falta de evaluación estándar entre los estudios. A pesar de estas limitaciones, el síndrome conductual neonatal se asocia con la administración de ISRS, y es más frecuente con fluoxetina, paroxetina y venlafaxina. No se puede afirmar que se produzcan posibles repercusiones perjudiciales sobre desarrollo neurológico tras la administración de antidepresivos en el embarazo, pero los efectos, si los hay, son limitados y pueden ser compensados con el tiempo. Un aspecto importante a considerar es la influencia del estado de ánimo materno y la severidad de la depresión sobre el comportamiento y aspectos neurocognitivos del recién nacido.

Huybrechts et al (2014), realizaron un estudio de cohorte entre 2000 y 2007 sobre el riesgo de alteraciones cardíacas tras la administración de antidepresivos en el embarazo. El estudio incluyó

a 949.504 mujeres embarazadas inscritas en Medicaid desde tres meses antes de la concepción hasta un mes después del parto y a sus bebés nacidos vivos. Compararon el riesgo de defectos cardíacos mayores en mujeres a las que se administraron antidepresivos durante el primer trimestre frente a las que no se les administró, restringiendo la cohorte a mujeres con depresión y controlando la severidad de la depresión y otros posibles factores de confusión.

De las pacientes incluidas, 64,389 mujeres (6,8%) que usaron antidepresivos durante el primer trimestre. 6,403 bebés no expuestos a antidepresivos nacieron con un defecto cardíaco (72.3 por 10,000), comparado con 580 niños expuestos (90.1 por 10,000). La asociación entre el uso de antidepresivos y defectos cardíacos fueron menores al incrementarse los niveles de ajuste por factores de confusión. Para los ISRS, los riesgos relativos para cualquier defecto cardíaco fueron 1.25 (95% CI, 1.13-1.38) sin ajustar, 1.12 (1.00-1.26) con restricciones sobre la depresión, y 1.06 (0.93-1.22) con restricciones sobre de depresión y totalmente ajustado. No se encontraron asociaciones significativas entre el uso de paroxetina y alteraciones del flujo de eyección en el ventrículo izquierdo (1.07, 0.59-1.93), o el uso de sertralina y defectos septales (1.04, 0.76-1.41). Concluyen que los resultados de este gran estudio de cohorte basado en la población sugieren que no hay aumento del riesgo de malformaciones cardíacas atribuibles a los ISRS.

En una revisión sobre farmacovigilancia realizada por Goracci et al (2017) sobre los trabajos publicados en PubMed desde 1996 a 2014, considera que la administración de la mayoría de los ISRS puede tener el mismo riesgo de teratogeneidad que los controles no tratados. En lo que se refiere a otros antidepresivos (tricíclicos, mirtazapina, venlafaxina, escitalopram, duloxetina) los niveles de riesgo son inconsistentes numéricamente y necesitan más estudios, aunque hay publicaciones que indican un alto porcentaje de malformaciones y efectos a largo plazo, Concluyen que, a pesar de que no disponemos de guías para el tratamiento de la depresión durante el embarazo, hay trabajos que nos indican la relación riesgo/beneficio que nos ayudan a tomar decisiones concretas en cada caso. Sin embargo, en el trabajo señala que muchos estudios indican que todos los antidepresivos, especialmente la paroxetina, pueden tener un riesgo bastante elevado de producir malformaciones o efectos a largo plazo, por lo que las conclusiones parecen contradictorias al asegurar que el riesgo global es bajo. En conclusiones destaca los siguientes puntos:

- En primer lugar, evaluar, caso por caso, la necesidad real de iniciar un tratamiento farmacológico: generalmente es preferible usar, en caso de sintomatología de intensidad leve / moderada, estrategias no farmacológicas de efectividad probada como la psicoterapia cognitivo-conductual o terapias interpersonales o alternativas como, por ejemplo, terapia lumínica.
- Cuando se necesita tratamiento farmacológico, como en el caso de un paciente con un trastorno grave o un paciente con una historia de trastornos emocionales graves los ISRS serían de elección. En este caso una buena norma es usar fármacos sobre los que conocemos el riesgo de teratogénesis y toxicidad neonatal, evitando los antidepresivos con que aparentemente son seguros, pero con pocos datos.
- Si decidimos administrar antidepresivos, debe utilizarse la dosis mínima eficaz y, si es posible por la formulación galénica, fraccionado la dosis en varias tomas para evitar picos de absorción excesiva en el feto.
- Siempre que sea posible, no se deben usar asociaciones, ya que podrían aumentar el riesgo fetal.
- Para evitar fenómenos de toxicidad neonatal, una buena práctica es reducir gradualmente las dosis hasta la supresión del tratamiento cuando hasta poco antes del parto, con lo cual minimizamos fenómenos de toxicidad neonatal, en particular los síntomas de supresión.
- Verificar regularmente por medios instrumentales (ecocardiograma, ecografías con ultrasonidos de alta resolución, etc.), el desarrollo fetal durante la gestación.

Otra publicación reciente es la de Bałkowiec-Iskra et al (2017), señala que, en los últimos años, se han publicado varios trabajos sobre la seguridad del uso de antidepresivos en el embarazo. Los estudios referentes a los efectos adversos de los ISRS durante el embarazo sobre el desarrollo del feto, sugieren mayor riesgo de diversas malformaciones congénitas y otros efectos indeseables, como el síndrome de mala adaptación neonatal o hipertensión pulmonar persistente, pero hay inconsistencias entre los resultados de varios estudios. Los ISRS se consideran, generalmente, como tratamiento antidepresivo de primera línea en el embarazo, ya que, en general, son seguros y efectivos. Para minimizar los riesgos teratogénicos, las mujeres embarazadas deben recibir la mínima dosis efectiva del medicamento. Sin embargo, la depresión durante el embarazo no se debe dejar sin tratamiento, y también debe recordarse que el tratamiento debe incluir al período posparto.

Antidepresivos	Categoría FDA	Categoría ADEC	Recomendaciones uso
ISRS			
Citalopram	C	C	Valorar R/B*
Escitalopram	C	C	Valorar R/B
Fluoxetina	C	C	Valorar R/B
Fluvoxamina	C	C	Valorar R/B
Paroxetina	D	D	<u>Evitar</u>
Sertralina	C	C	Valorar R/B
Vortioxetina			
Tricíclicos			
Amitriptilina	C	C	Valorar R/B
Amoxapina	C	-	Valorar R/B
Clomipramina	C	C	Valorar R/B
Desipramina	C	-	Valorar R/B
Doxepina	C	C	Valorar R/B
Imipramina	D	C	<u>Evitar</u>
Maprotilina	B	-	<i>Posible</i>
Nortriptilina	C	C	Valorar R/B
Protriptilina	C	-	Valorar R/B
Trimipramina	C	C	Valorar R/B
IMAO			
Tranilcipromina	C	B2	Valorar R/B
Otros			
Agomelatina	-	-	¿?
Bupropión	B-C	-	Valorar R/B
Desvenlafaxina	C	-	Valorar R/B
Duloxetina	C	-	Valorar R/B
Hipérico	-	-	Valorar R/B
Mianserina	-	B2	Valorar R/B
Mirtazapina	C	B3	Valorar R/B
Reboxetina	-	B1	<i>Posible</i>
Tianeptina	D	-	<u>Evitar</u>
Trazodona	C	-	Valorar R/B
Venlafaxina	C	B2	Valorar R/B
Vortioxetina	C	-	Valorar R/B

* Riesgo/beneficio

Hay otras consideraciones a tener en cuenta como el efecto sobre el metabolismo de la glucosa, los iones y otros parámetros (Ferrando, 2014).

Las alteraciones en el metabolismo de la Glucosa pueden inducir:

- Hipoglucemia en el neonato.

Generalmente se debe a un hiperinsulinismo y se ha descrito algún caso grave con bupropión (Gisslen et al, 2011; Hennings et al, 2012; Yang et al. 2013)

- Obesidad en la madre y del niño. (Graves et al, 2015)
- Riesgo de diabetes en la madre y del niño. (Graves et al, 2015)

Otro efecto a tener en cuenta es su acción sobre el metabolismo del calcio que pueden inducir:

- Osteoporosis en la madre.
- Alteraciones del desarrollo óseo del feto.

La osteoporosis se ha asociado con frecuencia a la depresión, pero también se ha demostrado que los ISRS afectan negativamente el metabolismo óseo (Bab y Yirmiya 2010; Fernandes et al. 2016) por su acción sobre el sistema serotoninérgico: la serotonina es el único neurotransmisor que tiene un impacto potencial sobre el metabolismo óseo. Los antidepresivos inhibidores del transportador serotonina pueden afectar el metabolismo óseo y cuanto más potentes sean a este nivel, más lo afectarán (Haney y Warden, 2008)

ANTIPSICÓTICOS

Las mujeres que padecen trastornos psicóticos, incluyendo esquizofrenia, mantienen una actividad sexual similar a la de las mujeres sanas. Es más frecuente que dicha actividad sexual derive en embarazos indeseados y no planificados, con el riesgo añadido de que el feto en desarrollo quede expuesto a la medicación antipsicótica (Patton et al., 2002, Álamo et al, 2009).

La utilización de antipsicóticos durante el embarazo se ha relacionado con anomalías congénitas, toxicidad neonatal y secuelas neuroconductuales a largo plazo, aunque el riesgo de estos fármacos es muy difícil de establecer y de separar de otros factores. Entre estos factores a considerar están los datos que indican que la supresión brusca de la medicación antipsicótica, durante el embarazo y el posparto, se asocia a un elevado riesgo de recaídas, y que las consecuencias de la misma pueden ser más dañinas para el niño y la madre que los potenciales riesgos de la medicación (Trixler et al., 2005, Álamo et al, 2009).

Por otra parte, parece que los embarazos en mujeres con trastornos psicóticos tienen un mayor riesgo de malformaciones fetales y abortos, independientemente de la administración de antipsicóticos. También se ha descrito riesgo de muerte perinatal en los hijos de mujeres que padecen esquizofrenia, independientemente del uso de fármacos. Aunque en revisiones recientes no se ha encontrado un peor resultado obstétrico en embarazos de mujeres con esquizofrenia, pero varios metaanálisis indican que los hijos de madres con esquizofrenia tienen un incremento pequeño, pero significativo, del riesgo de bajo peso al nacer y una salud neonatal más precaria, parámetros asociados con morbilidad infantil y alteraciones en el neurodesarrollo (Patton et al., 2002, Álamo et al, 2009).

No existe ninguna medicación antipsicótica aprobada para su utilización durante el embarazo o la lactancia, por lo que no debe evaluarse la relación riesgo/beneficio derivada de dos opciones problemáticas como son la exposición del feto a los fármacos y, por otra parte, la interrupción del tratamiento de la madre.

Hay muchas diferencias entre los antipsicóticos, por lo que es lógico que el riesgo teratogénico o perinatal tampoco lo sea. Su acción sobre distintos receptores de neurotransmisores es muy distinta y hay grandes diferencias entre los clásicos y los atípicos.

Según la clasificación de la FDA, la clozapina es el antipsicótico con un perfil más favorable, al ser un fármaco clase B. El resto de antipsicóticos o no están clasificados o lo están como clase C.

En todo caso, ningún antipsicótico ha sido aprobado para su uso con humanos durante el embarazo, y, como hemos dicho antes, la relación riesgo-beneficio debe ser evaluada en cada caso. De todas maneras, hemos de ser conscientes que todos los antipsicóticos atraviesan la placenta, por lo pueden suponer un riesgo para el desarrollo fetal y el neonato (Newport et al., 2007).

Es difícil evaluar el riesgo de los antipsicóticos, ya que la incidencia de malformaciones en hijos de mujeres esquizofrénicas no está bien establecida, y algunos estudios sugieren un incremento del riesgo, independientemente de la administración de fármacos. Los antipsicóticos con los que existe una mayor experiencia son los de primera generación, especialmente las fenotiazinas y el haloperidol. Los datos existentes acerca de las fenotiazinas son contradictorios. Algunos estudios no encuentran una correlación entre la exposición y el riesgo de muerte fetal. Sin embargo, en los metaanálisis realizados, parece observarse un pequeño incremento del riesgo de malformaciones fetales tras la exposición a fenotiazinas durante el primer trimestre (2,4 frente a 2% en la población general), aunque no se ha identificado ninguna malformación específica (Trixler, 2005; Mendoza, 2004; Álamo et al, 2009). Por otro lado, la mayoría de los datos disponibles proceden de casos de exposición a fenotiazinas por razones no psiquiátricas (hiperémesis gravídica), con dosis maternas probablemente menores que las que se emplean habitualmente en el tratamiento de las psicosis (Alsthuler et al., 1996; Álamo et al, 2009).

En haloperidol probablemente sea el fármaco antipsicótico más prescrito en las embarazadas, especialmente antes de la comercialización de los antipsicóticos atípicos. Aunque la mayoría de los datos abogan a favor de su seguridad, se han descrito casos aislados de alteraciones en el desarrollo de las extremidades, aunque la relación causal es dudosa (Trixler, 2005).

La información que tenemos sobre antipsicóticos atípicos es aún más escasa. Los estudios de reproducción con animales no han mostrado efectos teratogénicos, salvo para la ziprasidona, con la que se han descrito casos aislados de malformaciones cardíacas y renales (Gentile, 2004). También en estudios animales, pero en dosis elevadas, se ha descrito toxicidad fetal y neonatal, con incremento de la mortalidad fetal (olanzapina, ziprasidona y risperidona) y retraso en la osificación y reducción del peso fetal (quetiapina y ziprasidona) (Mendoza, 2004). No existen estudios controlados en mujeres embarazadas, pero se han comunicado algunos casos limitados en los que la exposición a la clozapina, la risperidona, la olanzapina y la quetiapina no dio lugar a anomalías congénitas (Mendoza, 2004; Álamo et al, 2009).

La clozapina y la olanzapina se han asociado a un mayor riesgo de incremento de peso y de desarrollo de diabetes tipo II. La diabetes gestacional incrementa el riesgo de muerte perinatal, prematuridad, anomalías congénitas (especialmente defectos del tubo neural), macrosomía (con riesgo incrementado de cesárea) y de desarrollo futuro de diabetes (Elías et al., 2008). Sin embargo, la obesidad o las malformaciones pueden deberse a otras causas, ya que una baja ingesta de folatos se asocia con una mayor prevalencia de obesidad materna y menores niveles séricos de folatos (Koren et al., 2002). Por el contrario, la risperidona parece más segura (Coppola et al., 2007). Los datos sobre los riesgos de exposición fetal a quetiapina, amisulpride, ziprasidona y aripiprazol no permiten establecer conclusiones.

Es posible que exista una posible asociación entre antipsicóticos atípicos (especialmente olanzapina y clozapina) y riesgo de peso elevado al nacer (Newham et al., 2008), lo que se ha relacionado con un incremento del riesgo de complicaciones obstétricas y con un mayor riesgo de desarrollo de obesidad y diabetes en la edad adulta.

La exposición perinatal a antipsicóticos durante el tercer trimestre se ha asociado a cuadros transitorios y sin secuelas posteriores de sintomatología extrapiramidal, con hipertonia, hiperreflexia y temblor. También puede aparecer hipotonía, letargia, incremento de la bilirrubina y cambios en el EEG. Asimismo, se han descrito casos aislados de convulsiones, alteraciones en el ECG y Apgar bajo con clozapina durante el tercer trimestre. Con los antipsicóticos clásicos (especialmente fenotiazinas) se han descrito síntomas perinatales como inquietud motora, temblor, hipertonia, movimientos anormales y dificultades para la alimentación. En la mayoría

de los casos, los síntomas fueron transitorios y se resolvieron sin secuelas en unos días, aunque los síntomas persistieron en algunos niños hasta los 10 meses de edad (Álamo et al., 2009). Se han descrito casos aislados de apatía e ictericia colostática, asociados al uso perinatal de dosis elevadas de clorpromazina (Trixler et al., 2005). La administración de risperidona en el tercer trimestre y en periodo perinatal se ha asociado a un mayor riesgo de sintomatología extrapiramidal autolimitada en el neonato (Yaeger et al., 2006).

Como hemos dicho, la seguridad de los medicamentos antipsicóticos en el embarazo es poco conocida. Citaremos algunos trabajos que han despertado nuestro interés. Kulkarni et al., en 2014 publicaron los resultados del Registro Nacional de Medicamentos Antipsicóticos en el Embarazo que establecieron en 2005. Embarazadas tratadas con antipsicóticos fueron entrevistadas cada 6 semanas durante el embarazo y luego seguidas hasta que sus niños tuvieron un año de edad. El progreso del niño se siguió de cerca durante el primer año de vida. Al 18 de abril de 2012, se habían seguido 147 embarazos hasta su finalización. Hubo 142 nacimientos vivos y se siguió la evolución 100 niños de un año. El 18% de los niños nacieron prematuros, existiendo una correlación entre las dosis más altas de antipsicóticos con una mayor probabilidad de parto prematuro; 43% de los niños necesitaron guarderías con cuidados especiales o cuidados intensivos después del nacimiento; 37% tenía algún grado de dificultad respiratoria y el 15% desarrollaron síntomas de abstinencia. Se observaron anomalías congénitas en ocho bebés. La mayoría de los embarazos dieron como resultado el nacimiento de bebés vivos y sanos. El uso de estabilizadores del humor o las dosis más altas de antipsicóticos durante el embarazo aumentaron la probabilidad de que los niños experimentaran dificultad respiratoria o ingreso a guarderías con cuidados especiales o unidades de cuidados intensivos neonatales. Los autores concluyeron que existe una gran necesidad de información de seguridad y eficacia sobre el uso de medicamentos antipsicóticos en el embarazo, pero, de acuerdo con los datos recogidos, la administración de antipsicóticos a dosis adecuadas tiene como consecuencia el nacimiento de niños sanos y vivos.

En otro estudio del mismo autor (Kulkarni et al., 2015), señala que los datos que disponemos respecto a su seguridad en el embarazo, siguen siendo insuficientes para proporcionar una orientación adecuada para la práctica clínica, creando una gran preocupación entre las mujeres embarazadas y los médicos. Dado el 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. Los antipsicóticos más frecuentemente utilizados en el embarazo son la olanzapina, la risperidona y la quetiapina, y no parecen causar malformaciones congénitas. No se han detectado patrones específicos de malformación de extremidades o órganos relacionados con estos fármacos. Por otra parte, parece haber una asociación entre el uso de medicación antipsicótica en el embarazo y el aumento de la dificultad respiratoria neonatal y los síntomas de abstinencia. Se necesitan más estudios para que los médicos equilibren la buena salud mental materna, los embarazos saludables y los buenos resultados de salud infantil.

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo. En un estudio publicado por Coughlin et al. (2015), incluyeron los estudios caso-control o de cohorte que evaluaban los resultados adversos al nacer asociados tras la administración de antipsicóticos durante el embarazo. Se incluyeron trece estudios de cohortes, incluidos 6289 tratadas con antipsicóticos y 1,618,039 embarazos no expuestos. La administración de antipsicóticos se asoció con un mayor riesgo de malformaciones, defectos cardíacos, parto prematuro, menor tamaño del recién nacido para el tiempo de gestación y disminución del peso al nacer. No hubo diferencias significativas en el riesgo de malformaciones mayores entre antipsicóticos clásicos y atípicos. La administración de antipsicóticos no se asoció con riesgo gestaciones prolongadas, muerte fetal y aborto espontáneo, pero sí que se asoció con un mayor riesgo de resultados obstétricos y neonatales adversos, aunque esta asociación no implica necesariamente una relación de causalidad. 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 pueden ser beneficioso un control minucioso y la minimización de otros posibles factores de riesgo durante el embarazo.

En un trabajo de Sørensen et al. publicado en el PLOS One en 2015 destaca el peligro de abortos espontáneos tras la administración de antipsicóticos, ya sea antes o durante el embarazo, pero concluyen que puede deberse a otros factores y que no puede establecerse una causalidad de forma clara.

Mencionemos, finalmente, la relación entre antipsicóticos y metabolismo del calcio, al igual que hemos hecho con los antidepresivos. La posibilidad de que se produzca osteoporosis alteraciones del desarrollo óseo del feto puede deberse, en el caso de los antipsicóticos, a los siguientes mecanismos:

- Induciendo hiperprolactinemia, lo que tiene como consecuencia la inhibición de la acción de los osteoblastos, se estimula la descalcificación frente a la formación ósea y se reduce la densidad ósea (Seriwatanachai et al., 2008).
- A través de la inactivación de la vitamina D encargada de regular la mineralización ósea. Su déficit produce osteomalacia en los adultos y raquitismo en los niños.
- A través del incremento de la hormona paratiroidea, se favorece la hipercalcemia por estimulación de los osteoclastos que degradan el hueso, aumentando los índices de Ca en el torrente sanguíneo.

Antipsicóticos	FDA	ADEC	Recomendación de uso
Amisulpride	C	C	<u>Evitar</u>
Aripiprazol	C	C	Valorar R/B
Asenapina	-	C	-
Clorpromazina	C	C	Valorar R/B
Clozapina	B	C	¿Indicado?
Flufenazina	C	C	Valorar R/B
Flupentixol	-	C	Valorar R/B
Haloperidol	C	C	Valorar R/B
Loxapina	C	-	Valorar R/B
Olanzapina	C	C	Valorar R/B
Paliperidona	C	C	Valorar R/B
Perfenazina	C	C	Valorar R/B
Pimozida	C	C	Valorar R/B
Quetiapina	C	C	Valorar R/B
Risperidona	C	C	Valorar R/B
Sulpiride	C	-	<u>Evitar</u>
Trifluoperacina	C	C	Valorar R/B
Ziprasidona	C	C	Valorar R/B
Zuclopentixol	-	C	Valorar R/B

BIBLIOGRAFÍA

- Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG Practice Bulletin: Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 92, April 2008 (replaces practice bulletin number 87, November 2007). Use of psychiatric medications during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol.* 2008; 111(4):1001-20.
- Doering PL, Stewart RB. The extent and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA.* 1978; 239(9):843-6.
- Hostetter A, Ritchie JC, Stowe ZN. Amniotic fluid and umbilical cord blood concentrations of antidepressants in three women. *Biol Psychiatry.* 2000; 48(10):1032-4.
- Mazaira S. Manejo farmacológico de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y la lactancia. En: Wikinski S, Jufe G. *El Tratamiento Farmacológico en Psiquiatría: indicaciones, esquemas terapéuticos y elementos para su aplicación racional.* 1ª ed. Buenos Aires: Médica Panamericana; 2004. p. 273-289.
- Nelson K, Holmes LB. Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med.* 1989; 320(1):19-23.
- Aramijo JA, Benitez J. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Floréz J. *Farmacología humana.* 4ª ed. Barcelona (España): Masson. 2003; p 115-39.
- Rebok F, Daray FM. Uso de psicofármacos en el embarazo. [http://www.medicamentosrothlin.com.ar/sections/actualizaciones/adjuntos/Uso de psicofármacos durante el embarazo.pdf](http://www.medicamentosrothlin.com.ar/sections/actualizaciones/adjuntos/Uso%20de%20psicofarmacos%20durante%20el%20embarazo.pdf)
- Liu D, Xu P, Jiang K. The Use of Psychotropic Drugs During Pregnancy. *Shanghai Arch Psychiatry.* 2017, Feb 25;29(1):48-50
- Álamo González C, Aragües Figuero M, Aragües Ortiz de Zárate E, Barrios Flores LF, Etxebeste Portugal M, García San Cornelio J et al. Uso de psicofármacos en el embarazo y la lactancia. Juan Medrano Albéniz, María José Zardoya Mateo, Luis Pacheco Yáñez, editores. Badalona: Euromedice, Ediciones Médicas. 2009
- Newport DJ, Fisher A, Graybeal S, Store Z. Psicofarmacología durante el embarazo y lactancia. En: *Tratado de psicofarmacología.* Barcelona: Masson; 2006. p. 1237-77
- Gibert Rahola J, Álvarez E, Baca E, Bobes J, Casais L, Cuenca E et al.: Lo que siempre quiso saber de los psicofármacos y nunca se atrevió a preguntar. 4ª edición. Ed. J. Gibert. Aula Médica, Madrid, 2011
- Paton C. Prescribing in pregnancy. *Br J Psychiatry.* 2008; 192(5):321-2.
- Australian Drug Evaluation Committee. Prescribing medicines in pregnancy. An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy, 4th Ed. Government Publishing Service, Canberra, Australia. También disponible en: <http://www.tga.gov.au/docs/html/medpreg.htm> 1999.
- Saatcioglu O, Tomruk NB. The use of electroconvulsive therapy in pregnancy: a review. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2011;48(1):6-11.
- Leiknes KA, Cooke MJ, Jarosch-von Schweder L, Harboe I, Høie B. Electroconvulsive therapy during pregnancy: a systematic review of case studies. *Arch Womens Ment Health.* 2015 Feb;18(1):1-39.
- Yonkers KA, Blackwell KA, Glover J, Forray A. Antidepressant use in pregnant and postpartum women. *Annu Rev Clin Psychol.* 2014;10: 369-92.
- Huybrechts KF, Hernández-Díaz S, Avorn J. Antidepressant use in pregnancy and the risk of cardiac defects. *N Engl J Med.* 2014 Sep 18;371(12):1168-9.

- Goracci A, Valdagno M, Maltinti E, Sillari S, Fagiolini A. [Antidepressant use in pregnancy: a critical review of the risk and benefits]. *Riv Psichiatr.* 2015 May-Jun;50(3):118-26.
- Bałkowiec-Iskra E, Mirowska-Guzel DM, Wielgoś M. Effect of antidepressants use in pregnancy on foetus development and adverse effects in newborns. *Ginekol Pol.* 2017;88(1):36-42.
- Ferrando L, comunicación personal, 2014.
- Gisslen T, Nathan B, Thompson T, Rao R. Hyperinsulinism associated with gestational exposure to bupropion in a newborn infant. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2011;24(9-10):819-22;
- Hennings JM, Schaaf L, Fulda S. Glucose metabolism and antidepressant medication. *Curr Pharm Des.* 2012;18(36):5900-19.
- Yang Y, Shimomura K, Sakuma K, Maejima Y, Iwasaki Y, Galvanovskis J, Dezaki K, Nakata M, Yada T. Bupropion can close KATP channel and induce insulin secretion. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2013;26(3-4):343-6.
- Graves E, Hill DJ, Evers S, Van Aarsen K, Yama B, Yuan S, Campbell MK. The impact of abnormal glucose tolerance and obesity on fetal growth. *J Diabetes Res.* 2015; 2015:8 47674. doi: 10.1155/2015/847674.
- Bab I, Yirmiya R. Depression, selective serotonin reuptake inhibitors, and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep.* 2010 Dec; 8(4):185-91.
- Fernandes BS, Hodge JM, Pasco JA, Berk M, Williams LJ. Effects of Depression and Serotonergic Antidepressants on Bone: Mechanisms and Implications for the Treatment of Depression. *Drugs Aging.* 2016 Jan;33(1):21-5
- Kulkarni J, Worsley R, Gilbert H, Gavrilidis E, Van Rheenen TE, Wang W, McCauley K, Fitzgerald P. A prospective cohort study of antipsychotic medications in pregnancy: the first 147 pregnancies and 100 one year old babies. *PLoS One.* 2014 May 2;9(5): e94788. doi: 10.1371/journal.
- Kulkarni J, Storch A, Baraniuk A, Gilbert H, Gavrilidis E, Worsley R. Antipsychotic use in pregnancy. *Expert Opin Pharmacother.* 2015 Jun;16(9):1335-45.
- Coughlin CG, Blackwell KA, Bartley C, Hay M, Yonkers KA, Bloch MH. Obstetric and neonatal outcomes after antipsychotic medication exposure in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015 May;125(5):1224-35.
- Patton SW, Misri S, Corral MR, Perry KF, Kuan AJ. Antipsychotic medication during pregnancy and lactation in women with schizophrenia: Evaluating the risk. *Can J Psychiatry* 2002; 47:959-65.
- Trixler M, Gati A, Fekete S, Tényi T. Use of antipsychotics in the management of schizophrenia during pregnancy. *Drugs* 2005; 65:1193-206.
- Newport J, Calamaras MR, DeVane CL, Donovan J, Beach AJ, Winn S, et al. Atypical antipsychotic administration during late pregnancy: placental passage and obstetrical outcomes. *Am J Psychiatry* 2007; 164:1214-20.
- Mendoza G, Aguilera C. Seguridad de los fármacos antipsicóticos durante el embarazo. *Med Clin (Barc)* 2004;1 22:475-6.
- Altshuler LL, Cohen L, Szuba MP, Burt VK, Gitlin M, Mintz J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry* 1996; 153:592-606.
- Gentile S. Clinical utilization of atypical antipsychotics in pregnancy and lactation. *Ann Pharmacother* 2004; 38:1265-71.

Elias A, Hofflich H. Abnormalities in Glucose Metabolism in Patients with Schizophrenia Treated with Atypical Antipsychotic Medications. *Am J Med* 2008; 121:98-104.

Koren G, Cohn T, Chitayat D, Kapur B, Remington G, Reid DM, et al. Use of atypical antipsychotics during pregnancy and the risk of neural tube defects in infants. *Am J Psychiatry* 2002; 159:136-7.

Coppola D, Russo L, Kwarta R, Varughese R, Schmider. Evaluating the postmarketing experience of risperidone use during pregnancy: Pregnancy and neonatal outcomes. *Drug Saf* 2007; 30:247-64.

Newham J, Thomas S, MacRitchie K, McElhatton P, McAllister-Williams R. Birth weight of infants after maternal exposure to typical and atypical antipsychotics: prospective comparison study. *Br J Psychiatry* 2008; 192:333-7.

Yaeger D, Smith H, Altshuler L. Atypical antipsychotics in the treatment of schizophrenia during pregnancy and the postpartum. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 2064-70.

Sørensen MJ, Kjaersgaard MI, Pedersen HS, Vestergaard M, Christensen J, Olsen J, Parner E, Pedersen LH, Bech BH. Risk of Fetal Death after Treatment with Antipsychotic Medications during Pregnancy. *PLoS One*. 2015 Jul 10;10(7): e0132280. doi: 10.1371/journal.

Seriwatanachai D, Thongchote K, Charoenphandhu N, Pandaranandaka J, Tudpor K, Teerapornpantakit J, Suthiphongchai T, Krishnamra N. Prolactin directly enhances bone turnover by raising osteoblast-expressed receptor activator of nuclear factor kappaB ligand/osteoprotegerin ratio. *Bone*. 2008 Mar;42(3):535-46.50, 51.

Prof. Juan Gibert Rahola. Neurólogo y Catedrático de Farmacología.

En Cádiz a 10 de noviembre del 2017



SIF
Prof. Dr. J. Gibert Rahola