

Uso de psicofármacos durante la gestación: necesidad vs seguridad

Use of psychotropic drugs during pregnancy: necessity vs Safety

Esperanza Pinzón Rozo ^a, Sheyla Alexandra Rodríguez Real ^b,
José Daniel Toledo Arenas ^c, Michael Alexander Vallejo Urrego ^d

- a. Médico farmacólogo. Docente. Fundación Universitaria de Ciencia de la Salud. Bogotá-Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1181-5013>
- b. Médica residente de psiquiatría. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá-Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-2710-7459>
- c. Médico residente de psiquiatría. Fundación Universitaria de Ciencias de la Salud. Bogotá-Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-9957-6610>

DOI: [10.22517/25395203.25400](https://doi.org/10.22517/25395203.25400)

Resumen

La seguridad de los psicofármacos durante el embarazo es un tema crucial en la práctica clínica. En esta revisión, se hace un breve recorrido sobre los cambios en el embarazo que impactan en la farmacodinamia de los medicamentos, además, se analizan los principales grupos farmacológicos en psiquiatría y sus efectos durante el embarazo.

Se identifican tres períodos críticos durante el embarazo. El período de las primeras dos semanas se asocia con un mayor riesgo de aborto espontáneo. El período de la segunda a la décima semana es el más riesgoso, ya que pueden ocurrir alteraciones teratogénicas que afectan el desarrollo fetal. El período posterior a la décima semana se caracteriza por alteraciones en el crecimiento y desarrollo funcional del feto, pero suelen ser menos graves.

Los antidepresivos, especialmente los inhibidores selectivos de la receptación de serotonina (ISRS) y los antipsicóticos de segunda generación se consideran los más seguros, pero estos últimos pueden estar asociados con síndrome metabólico, cardiopatías congénitas y trastornos del neurodesarrollo. El litio se ha asociado con efectos teratogénicos y malformaciones cardíacas, mientras que el valproato está relacionado con defectos congénitos importantes. Las benzodiacepinas pueden tener efectos tóxicos y causar síndrome de abstinencia en el recién nacido.

La seguridad de los psicofármacos durante el embarazo requiere una evaluación individualizada de los beneficios y riesgos. Aunque algunos gru-

pos de psicofármacos se consideran relativamente seguros, es necesario tener precaución y considerar las posibles complicaciones asociadas con su uso durante el embarazo.

Palabras claves: fármacos psicotrópicos, mujeres embarazadas, agentes antidepresivos, agentes antipsicóticos, agentes antimaníacos.

Abstract:

The safety of psychoactive drugs during pregnancy is a crucial issue in clinical practice. In this review, a brief overview of the changes in pregnancy that impact the pharmacodynamics of drugs is made; in addition, the main pharmacological groups in psychiatry and their effects during pregnancy are analyzed.

Three critical periods during pregnancy are identified. The period of the first two weeks is associated with an increased risk of miscarriage. The period from the second to the tenth week is the most at risk, since teratogenic effects that affect fetal development can take place. The period after the tenth week is characterized by alterations in fetal growth and functional development, however, less severe defects.

Antidepressants, especially selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and second-generation antipsychotics are considered the safest, but the latter may be associated with metabolic syndrome, congenital heart disease, and neurodevelopmental disorders. Lithium has been associated with teratogenic effects and cardiac malformations, while valproate is associated with major birth defects. Benzodiazepines can have toxic effects and cause Neonatal Withdrawal Syndrome.

The safety of psychotropic drugs during pregnancy requires an individualized assessment of the benefits and risks. Although some groups of psychiatric drugs are considered relatively safe, caution is needed when considering the potential complications associated with their use during pregnancy.

Key words: “psychotropic drugs”, “Pregnant Women”, “antidepressants”, “Antipsychotic Agents”, “Antimanic Agents”

Introducción

Los psicofármacos son medicamentos que tienen su diana de acción en el sistema nervioso central, pueden atravesar la placenta y la barrera hematoencefálica del feto, llegando a alterar las funciones cerebrales perinatales, impactar en el desarrollo neurológico a largo plazo, causar malformaciones cardíacas y otras condiciones como la abstinencia neonatal (3).

Para las mujeres, la incidencia máxima de diversos trastornos psiquiátricos, como la esquizofrenia, se produce durante su edad fértil. Entre los trastornos más comunes en este período se encuentran el trastorno depresivo mayor y el trastorno afectivo bipolar. La depresión unipolar prenatal es una de las condiciones más frecuentes, cuyos síntomas no difieren mucho de los observados en la población no gestante. Se ha demostrado que su prevalencia se asocia con un mayor riesgo de múltiples resultados obstétricos deficientes, como aborto espontáneo, sangrado obstétrico, cesáreas y parto prematuro (1).

Los trastornos psiquiátricos maternos tratados inadecuadamente tienden a resultar en comportamientos poco saludables durante el embarazo, atención prenatal deficiente, vínculos infantiles insuficientes y entornos familiares estresantes (4). La detección temprana de estos trastornos y su abordaje adecuado tienen un impacto en el pronóstico y en la prevención de complicaciones (2).

Se han descrito diversos factores maternos, fetales, farmacológicos y sociales que influyen en el resultado del uso de psicofármacos, lo cual afecta la elección del enfoque terapéutico con el objetivo de minimizar el impacto en la madre, el feto, el recién nacido y el niño en desarrollo. El riesgo potencial de no tratar las enfermedades psiquiátricas durante el embarazo, ha aumentado la conciencia sobre la importancia de su tratamiento (4).

Farmacocinética durante el embarazo

Durante la etapa gestacional se producen varios cambios fisiológicos adaptativos importantes que interfieren en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación de la medicación, llegando a afectar la efectividad y seguridad (aumento del volumen plasmático, disminución de con anterioridad a la gestación por padecer algún tipo de unión a proteínas, aumento del filtrado glomerular, etc.) (5). Los cambios más importantes se encuentran en la tabla 1:

Tabla 1. Cambios en la farmacodinamia durante la gestación.

Absorción	Se presenta un enlentecimiento del vaciado gástrico, disminución motilidad gastrointestinal y aumento del flujo sanguíneo intestinal, se evidencia un ligero retraso en la absorción.
Distribución	Existe un aumento del agua corporal total, así como disminución de la albúmina plasmática, lo que genera una disminución de la unión a proteínas favoreciendo un aumento de la forma activa del medicamento y su distribución.
Metabolismo	Se genera un aumento de la actividad de las enzimas mitocondriales y disminución actividad sistema oxidasas lo que hace se requiera una modificación de los requerimientos necesarios.
Eliminación	Hay un aumento del filtrado glomerular que aumenta la aclaración renal, elevando la eliminación de los fármacos.

El efecto que un fármaco causa en el feto y la madre depende del momento de su administración, se han descrito tres períodos, el primero de implantación, seguido de organogénesis y por último de desarrollo, cada etapa presenta sus riesgos particulares para el feto (ver tabla 2)

Tabla 2. Efectos del fármaco en relación con el momento de administración durante el embarazo

Período de implantación	Período de organogénesis	Período de desarrollo
Período de las 2 semanas iniciales	Período de la 2ª a la 10ª semana	Período posterior a la 10ª semana
Durante este período, puede haber riesgo de aborto espontáneo, aunque también existe la posibilidad de que no se presenten alteraciones en el embrión.	Este es el período de mayor riesgo, ya que pueden ocurrir alteraciones teratógenicas. En muchos casos, los efectos son incompatibles con la vida, en otros pueden afectar drásticamente el desarrollo fetal.	Durante esta etapa, pueden producirse alteraciones en el crecimiento y desarrollo funcional del feto, pero suelen ser de menor gravedad en comparación con el período anterior.

La clasificación de riesgo más conocida es la de la FDA, la cual se originó posterior a los daños ocasionados por el uso de la talidomida en las gestantes:

Categoría:

1. Estudios controlados no han demostrado riesgo. Bajo riesgo de daño fetal.
2. No hay descritos riesgos en humanos, hay estudios en animales donde no se reporta riesgos, se acepta su uso durante el embarazo.
3. No puede descartarse riesgo fetal. Hay estudios en animales que demuestran efectos adversos, pero no existe estudios en gestantes. Se debe evaluar beneficio/riesgo.
4. Existen indicios de riesgo fetal. Hay estudios en embarazadas donde se muestra riesgo de efectos adversos, por lo que solo debe usarse en casos de inexistencia de alternativas.
5. Contraindicados en el embarazo, existen estudios en embarazadas y en animales que han demostrado que los riesgos potenciales superan claramente a los posibles beneficios

Metodología

Se realizó una búsqueda en Pubmed usando MESH como “psychotropic drugs”, “pregnant”, “antidepressants agents”, “Antipsychotic Agents”, “lithium”, “valproate”, “lamotrigine”, se utilizó varias combinaciones con el MESH “pregnant”, usando “AND” como conector. Para esta revisión se emplearon principalmente ensayos clínicos publicados en los últimos 10 años, escritos tanto en idioma español como en inglés.

Psicofármacos utilizados en el embarazo

1. Antidepresivos

Existen varios estudios que han estudiado las concentraciones de los diferentes antidepresivos en la placenta y en el feto; al analizar la venlafaxina y el citalopram, estos han mostrado más penetración en el líquido amniótico, mientras que las más bajas fueron para fluvoxamina y fluoxetina, respecto al plasma del cordón umbilical, la nortriptilina tuvo las concentraciones más altas seguidas por bupropión; en la leche materna, la venlafaxina y el escitalopram tenían mayor concentración (6).

1.1 Antidepresivos tricíclicos

Este grupo de antidepresivos fue el primero en ser desarrollado y su uso se inició en 1950. Aunque en sus inicios tuvieron un amplio uso, en la actualidad se reservan sólo para casos específicos (7). Estos medicamentos se consideran como último recurso debido a su baja tolerancia y al riesgo de ser letales en caso de sobredosis. Sin embargo, no se ha asociado su uso con riesgo de teratogenicidad. En un estudio publicado en 2017 que incluyó una población gestante de 18,487 mujeres y que comparó diferentes tipos de antidepresivos (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN), antidepresivos tricíclicos (TCA) y otros antidepresivos), se encontró que el uso de amitriptilina en el primer trimestre se asoció con un aumento en malformaciones oculares, auditivas, defectos faciales y del cuello (OR 2.45, IC 95% 1.05-5.72), así como defectos digestivos. Sin embargo, estas asociaciones no fueron mayores que las observadas en la población que no utilizó este medicamento (7).

A pesar de que la mayoría de ATC no ha sido relacionada con teratogénesis, fármacos como la clomipramina se han relacionado con aumento de riesgo de defectos cardíacos (8). No se ha establecido una relación entre los antidepresivos tricíclicos (ATC) y el parto prematuro. Sin embargo, se ha observado una asociación entre los ATC y la preeclampsia en un estudio realizado en Columbia Británica, donde se evidenció que el 10% de la población de más de 100 mujeres que recibieron ATC desarrollaron preeclampsia, en comparación con el 2% que no los recibieron (9).

Además, se ha encontrado una asociación entre la exposición a los ATC cerca del momento del parto y la hemorragia posparto, con un aumento en el riesgo de hemorragia posparto de 1.4 a 1.9 veces (10). También se ha relacionado el uso de ATC con la aparición de síntomas de abstinencia neo-

natal, como hipoglucemia, alteraciones respiratorias, síntomas del sistema nervioso central e ictericia (8). Entre los efectos adversos en mujeres embarazadas se encuentran el estreñimiento, la presión arterial baja, el aumento de peso, la sedación excesiva y la taquicardia.

1.2 Inhibidores de recaptación de serotonina (ISRS)

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) son los medicamentos más utilizados en trastornos del ánimo. Actualmente, son el grupo de primera línea en el tratamiento del trastorno depresivo debido a su seguridad y mejor tolerancia. También se utilizan en el tratamiento del trastorno de pánico, los trastornos obsesivo-compulsivos, la ansiedad social y la bulimia nerviosa (12).

Se reconoce que la fluoxetina y el citalopram tienen la capacidad de atravesar la placenta. El aumento de serotonina que se produce con el uso de estos medicamentos puede afectar diversos tejidos, incluida la placenta, lo que se sospecha que puede afectar la vasoconstricción y la coagulación y provocar hematomas. Se sospecha que la exposición a estos medicamentos durante el período de organogénesis puede estar relacionada con alteraciones en el desarrollo del sistema nervioso central y el desarrollo craneofacial (12).

Sin embargo, los estudios realizados en este grupo de medicamentos no han demostrado asociación significativa con un mayor riesgo de teratogenicidad. Un estudio realizado en 2016 en Gales, Noruega y Dinamarca no encontró un riesgo absoluto adicional significativo de teratogenicidad asociado con los ISRS (11). El riesgo se superpone con el riesgo general de la población (2-4%).

Se han encontrado múltiples estudios que han informado que los ISRS están asociados a aumento del riesgo de defectos cardiovasculares, se ha encontrado que el uso de paroxetina aumenta hasta el doble de riesgo de enfermedades cardíacas, especialmente defectos del tracto de salida del ventrículo derecho 1 % de los expuestos vs 0.5% de los no expuestos. Otros estudios han informado un aumento del riesgo de atresia anal hasta de 4 veces mayor con el uso de antidepresivos (0.06 % en la población general vs un 0.2% en los expuestos a sertralina) (13).

Los recién nacidos expuestos a sertralina durante el primer trimestre del embarazo tenían un riesgo relativo de atresia anal 4 veces mayor que los recién nacidos expuestos a otros antidepresivos, Sin embargo, la atresia anal

es una malformación congénita muy rara (5 de 10.000 neonatos, 0,06%), mientras que el riesgo para un lactante expuesto a sertralina es del 0,2% (14).

No se ha encontrado una asociación entre los ISRS y el aborto espontáneo, se ha evidenciado que los trastornos del estado del ánimo pueden aumentar el riesgo de aborto espontáneo, así como ciertos estilos de vida como fumar o beber; un estudio realizado en Quebec mostró que la incidencia del aborto espontáneo fue comparable con el grupo de control (13 vs 14%) (15). Los ISRS no se han asociado a aumento del riesgo de síndrome de abstinencia, trabajo de parto pretérmino, diabetes gestacional, depresión respiratoria posparto o bajo peso al nacer, además de mortalidad neonatal (12).

Se ha encontrado una asociación entre los ISRS y un mayor riesgo de trastorno hipertensivo en el embarazo. Un metaanálisis que incluyó a más de un millón de mujeres embarazadas encontró esta asociación, aunque se identificaron factores de confusión como la edad materna, la diabetes mellitus y el tabaquismo que podrían influir en los resultados (16). En cuanto a la diabetes mellitus gestacional, se ha sugerido que la asociación con los ISRS puede haber sido sobreestimada, aunque la evidencia disponible es insuficiente para confirmarlo (19).

Se ha estudiado la posibilidad de una asociación entre el uso de ISRS en el tercer trimestre y un mayor riesgo de hemorragia posparto. Sin embargo, se ha observado que estos resultados pueden verse influenciados por las indicaciones de uso de los ISRS. Se ha demostrado que es seguro suspender su uso 30 días antes del parto para minimizar este riesgo (17).

En cuanto a los posibles cambios en el comportamiento del feto, se ha asociado el uso de ISRS con una mayor actividad y comportamiento de exploración. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas en la ansiedad, el comportamiento social, el aprendizaje y la memoria, el comportamiento ingestivo y de recompensa, el comportamiento motor, los reflejos o la sensibilidad al dolor (20).

No hay un ISRS más seguro que otro para su uso durante el embarazo, excepto la paroxetina, que se ha asociado a malformaciones cardiovasculares congénitas. Sin embargo, esta asociación es controvertida, ya que existen estudios que no han encontrado dicho riesgo. Actualmente, aunque se han llevado a cabo numerosos estudios con ISRS, no hay suficiente evidencia para evaluar los riesgos de manera definitiva. Además, los nuevos ISRS

como el escitalopram, así como los menos utilizados como la fluvoxamina, han sido menos estudiados en este contexto (20, 21).

Guías como el consenso de la Asociación Británica de Psicofarmacología recomiendan los ISRS como tratamiento farmacológico de primera línea para la depresión en etapa pregestacional, prenatal y posnatal debido a su seguridad reproductiva. Por lo tanto, se considera una buena opción como antidepresivo en pacientes que no han utilizado medicamentos para la depresión previamente (20, 21).

En pacientes que están recibiendo tratamiento antes del embarazo, no se debe suspender de manera repentina al descubrir la gestación debido al riesgo de recurrencia y síndrome de abstinencia. Siempre se debe evaluar la relación beneficio/riesgo para tomar decisiones informadas. Según un metaanálisis publicado en 2020, no se observó un mayor riesgo de recaída de la depresión durante el embarazo en mujeres que suspendieron los antidepresivos en comparación con aquellas que continuaron tomándose (riesgo relativo [RR] = 1,74; IC del 95 %, 0,97 a 3,10; P = 0,06). Sin embargo, en el subanálisis, se encontró un riesgo significativamente mayor de recaída en casos de depresión grave o recurrente (RR = 2,30; IC del 95 %, 1,58 a 3,35). (21).

No hay consenso sobre la reducción/discontinuación o mantenimiento de los antidepresivos en el período cerca del embarazo, ya que puede representar riesgo de mala adaptación neonatal. (18).

1.3 Antidepresivos duales (IRSN):

Hay pocos estudios publicados sobre la duloxetina y venlafaxina en comparación con los ISRS. En los estudios realizados con duloxetina, no se ha encontrado una asociación causal entre malformaciones mayores.

En un estudio de cohorte publicado en 2020 que incluyó entre 2500 y 3000 gestantes expuestas a duloxetina al principio del embarazo y entre 900 y 950 expuestas al final del embarazo, no se encontró evidencia suficiente para considerar la duloxetina como teratógeno (el porcentaje de malformaciones fue similar al de la población general, alrededor del 2-3%). Sin embargo, se detectó un pequeño aumento del riesgo de malformaciones cardíacas. Además, se ha relacionado con un mayor riesgo de hemorragia posparto, por lo que su uso debe individualizarse, sopesando los potenciales riesgos frente al riesgo de depresión y síndrome doloroso en gestantes. (22).

Ni la duloxetina ni la venlafaxina se han asociado con aborto espontáneo. En un estudio de cohorte comparativo observacional prospectivo pu-

blicado en 2019, que recopiló datos del Servicio de Información de Teratología del Reino Unido (UKTIS) entre 1995 y 2018 e incluyó 281 embarazos, se concluyó que no había diferencias estadísticamente significativas en el riesgo de aborto espontáneo después del uso gestacional de venlafaxina en comparación con cualquier otro antidepresivo sin exposición. (23).

La duloxetina y la venlafaxina pueden estar asociadas con un mayor riesgo de trastornos hipertensivos del embarazo, pero los estudios han tenido una muestra limitada para ser concluyentes. (24). Los estudios sobre los IRSN no han podido establecer conclusiones firmes respecto a los efectos en el recién nacido, como la sedación y las alteraciones de la succión (25).

En conclusión, los datos acumulados no son concluyentes, aunque han mostrado seguridad en los estudios realizados. Siempre es importante individualizar el tratamiento en las gestantes.

1.4 Antidepresivos atípicos

Bupropion: su uso se ha considerado seguro durante la gestación, convirtiéndose en una buena opción para el manejo del hábito tabáquico, el cual se ha asociado fuertemente con desenlaces desfavorables durante la gestación (26). El riesgo de teratogenicidad se considera bajo, y no parece haberse asociado con trastornos hipertensivos del embarazo, hemorragia posparto ni complicaciones en el recién nacido, como el bajo peso al nacer. Sin embargo, se ha encontrado una baja relación con abortos espontáneos (27).

Mirtazapina: los estudios son muy limitados, pero no parece haber asociación con efectos teratogénicos. No hay claridad respecto a la relación con aborto espontáneo y parto prematuro. Además, no se ha asociado con trastornos hipertensivos del embarazo ni hemorragia post natal (28).

2. Antipsicóticos

2.1 Antipsicóticos típicos o de primera generación

El mecanismo de acción de este grupo de fármacos consiste en bloquear los receptores dopaminérgicos D2. Sin embargo, debido a sus múltiples efectos adversos, se han sintetizado diversos fármacos con el objetivo de lograr acciones más selectivas y mejor toleradas por los pacientes (29, 30, 31).

Durante décadas, su seguridad durante el embarazo ha sido cuestionada, principalmente debido a trastornos del neurodesarrollo, aunque también podría deberse a otros factores como predisposición genética o ambiental, e incluso al uso concomitante de otros fármacos (32).

En las últimas tres décadas, el uso de estos agentes ha aumentado en la población gestante debido a la necesidad de tratar a una población vulnerable. Sin embargo, los datos sobre su seguridad y los mejores medicamentos siguen siendo muy limitados. La práctica actual sugiere considerar los posibles riesgos y complicaciones al iniciar, suspender o ajustar las dosis de antipsicóticos.

Según el consenso realizado en 2021 por las asociaciones de pediatría, obstetricia y psiquiatría (Federatie Medisch Specialisten), el antipsicótico de primera generación con mayor evidencia es el haloperidol. A pesar de existir riesgo de diabetes gestacional y teratogenicidad, se ha demostrado que logra controlar los trastornos psicóticos y el trastorno afectivo bipolar. En cuanto al neurodesarrollo, no hay evidencia que sugiera un aumento en la incidencia de TDAH y trastorno del espectro autista (33).

2.2. Antipsicóticos atípicos o de segunda generación

Durante los últimos años, se ha demostrado que los antipsicóticos de segunda generación son una alternativa principal e incluso se han presentado como la primera línea de tratamiento debido a su menor riesgo de efectos adversos en comparación con los antipsicóticos de primera generación, así como a su mayor espectro de tratamiento de trastornos afectivos (31).

Estos medicamentos son lipofílicos y atraviesan la barrera materno-placentaria con facilidad, lo que los hace potencialmente teratogénicos o con la capacidad de causar serias consecuencias en el neurodesarrollo (32), aunque los datos al respecto son limitados. Los trastornos del espectro autista y el trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) son los más comúnmente asociados a su uso. Sin embargo, los modelos animales suelen ser heterogéneos, ya que los receptores en el cerebro y los hallazgos durante las diferentes etapas gestacionales no suelen ser los mismos.

No obstante, en un estudio de cohortes realizado por Wang, se concluye que no existe una relación directa entre el uso de antipsicóticos de segunda generación y los trastornos del neurodesarrollo, aunque el riesgo puede ser hasta 2 veces mayor en comparación con la población general (32).

Una desventaja adicional está relacionada con el síndrome metabólico, por lo que es natural asociar este grupo farmacológico con una mayor incidencia de diabetes gestacional, una patología que conlleva serias consecuencias tanto para la madre como para el feto. Un cambio notable está relacionado con el índice de masa corporal (IMC), en el cual la quetiapina, la clozapina y la olanzapina tienen un efecto importante. Es importante tener

en cuenta que los trastornos psicóticos son un factor de riesgo para el sobrepeso y la obesidad (31).

Un desenlace que podría estar asociado al uso de antipsicóticos atípicos durante el embarazo son las cardiopatías congénitas, los defectos del tracto gastrointestinal y el paladar hendido. Aunque podría existir un riesgo más alto (34), las poblaciones estudiadas suelen presentar comorbilidades importantes como la obesidad y el consumo de sustancias lícitas e ilícitas, además del uso concomitante de otros psicofármacos (35), por lo que no se puede considerar concluyente (36).

A pesar de los posibles riesgos, la prescripción de estos fármacos ha aumentado principalmente en el período pregestacional y en el primer trimestre, pero aún existen limitaciones en los trimestres posteriores. Sin embargo, el criterio clínico sigue siendo fundamental para equilibrar los beneficios y riesgos en cada caso individual. Si bien los antipsicóticos pueden ser seguros durante el embarazo, los diversos estudios sugieren que deben administrarse en la dosis mínima posible para reducir el riesgo de secuelas importantes tanto para la madre como para el feto.

3. Estabilizadores del ánimo

3.1 Litio: Parece que el litio se equilibra completamente a través de la placenta ya que se ha encontrado una relación de 1:1 entre los niveles en sangre del cordón umbilical y la sangre materna. Sin embargo, los niveles de litio pueden disminuir a medida que avanza el embarazo, por lo que es necesario ajustar la dosis (37).

Se ha asociado el litio con efectos teratogénicos, especialmente con malformaciones cardíacas como la anomalía de Ebstein, defectos de obstrucción del tracto de salida del ventrículo derecho, coartación de la aorta y atresia mitral. Se ha encontrado que la dosis está relacionada con el riesgo, siendo mayor con dosis superiores a 900 mg al día en comparación con dosis inferiores a 600 mg (38).

En un metaanálisis colaborativo internacional de seis estudios de cohortes que incluyeron 22,124 embarazos, de los cuales 727 estuvieron expuestos al litio, no se encontró asociación entre la exposición al litio y complicaciones predefinidas del embarazo. Sin embargo, se observó un mayor riesgo de readmisión neonatal después de los primeros 28 días de vida en aquellos cuyas madres recibieron litio durante el embarazo (prevalencia combinada del 27.5% frente al 14.3%). También se observó una mayor asociación con

malformaciones mayores (prevalencia agrupada del 7.4% frente al 4.3%) en este estudio (39).

En otro estudio posterior, se encontró una asociación entre el litio y el parto prematuro espontáneo, así como con un mayor peso para la edad gestacional, hipoglucemia neonatal y malformaciones cardiovasculares (40). Por lo tanto, el uso de litio debe individualizarse, sopesando los riesgos del trastorno afectivo bipolar con el riesgo del uso de litio.

3.2 Valproato: El ácido valproico puede atravesar la placenta y se ha relacionado con más de 8 malformaciones congénitas mayores importantes, como defectos del tubo neural, espina bífida, cataratas congénitas, defectos craneofaciales (como hendiduras orales y craneosinostosis), malformaciones cardiovasculares, hipospadias y malformaciones de las extremidades (como pie zambo y polidactilia) (41).

Además, entre otros efectos no relacionados con malformaciones mayores, se ha encontrado una disminución en el coeficiente intelectual y trastornos del desarrollo como el trastorno del espectro autista y el trastorno por déficit de atención/hiperactividad, así como pérdida o deterioro de la audición después de la exposición en el útero (42). El uso de este medicamento no se recomienda en gestantes con epilepsia, para la prevención de migrañas y en el trastorno afectivo bipolar.

3.3 Lamotrigina: Este medicamento es capaz de atravesar la placenta humana, se puede medir sus niveles en la sangre de recién nacidos vivos. No se ha asociado a un aumento en la incidencia de malformaciones congénitas mayores, por lo que lo convierte en una excelente opción en paciente con trastorno afectivo bipolar. (43).

4. Benzodiacepinas

Todavía no hay consenso respecto la existencia de malformaciones congénitas, sin embargo, parece indicar que no hay asociación causal, los estudios sugieren que hay relación con el aborto espontaneo y parto prematuro. (44). Adicionalmente se ha mostrado que el uso crónico de las benzodiacepinas puede provocar toxicidad neonatal y abstinencia provocando Apgar bajo, apnea, hipotermia, hiperreflexia, hipertonía o hipotonía, letargo, temblor, vómito e inquietud motora. (45).

Conclusión

El manejo de la enfermedad mental en la gestante reviste de importantes desafíos para el médico, ya que la seguridad de los psicofármacos durante el embarazo requiere una evaluación individualizada de los benefi-

cios y riesgos, se debe sopesar en todos los casos los riesgos que conlleva la descompensación de la patología mental comparado con los riesgos de la medicación, ofreciendo el manejo más seguro. Aunque algunos grupos de psicofármacos se consideran relativamente seguros, es necesario tener precaución y considerar las posibles complicaciones asociadas con su uso durante el embarazo.

Conflictos de intereses: ninguno.

Financiación: ninguna.

Correspondencia electrónica: avallejos@fucsalud.edu.co

Referencias

1. Chaudron LH. Complex challenges in treating depression during pregnancy. *Am J Psychiatry*. enero de 2013;170(1):12-20.
2. Ban L, Gibson JE, West J, Fiaschi L, Sokal R, Smeeth L, et al. Maternal depression, antidepressant prescriptions, and congenital anomaly risk in offspring: a population-based cohort study. *BJOG*. noviembre de 2014;121(12):1471-81.
3. Ornoy A, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. Antidepressants, Antipsychotics, and Mood Stabilizers in Pregnancy: What Do We Know and How Should We Treat Pregnant Women with Depression. *Birth Defects Res*. 17 de julio de 2017;109(12):933-56.
4. Camuñas Palacín A, Grigg J, Gilbert H, Worsley R, Gavrilidis E, Kulkarni J. Seguridad de los antipsicóticos atípicos en el embarazo. *Psiquiatría Biológica*. 1 de enero de 2016;23(1):23-8.
5. Orueta Sánchez, R, López Gil, M.J. Manejo de fármacos durante el embarazo Médico de Familia. Centro de Salud "Sillería". *Inf Ter Sist Nac Salud* 2011; 35 (1): 107-113.
6. Schoretsanitis G, Westin AA, Stingl JC, Deligiannidis KM, Paulzen M, Spigset O. Antidepressant transfer into amniotic fluid, umbilical cord blood & breast milk: A systematic review & combined analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 20 de abril de 2021;107:110228.
7. Bérard A, Zhao JP, Sheehy O. Antidepressant use during pregnancy and the risk of major congenital malformations in a cohort of depressed pregnant women: an updated analysis of the Quebec Pregnancy Cohort. *BMJ Open*. 12 de enero de 2017;7(1):e013372.
8. Gentile S. Tricyclic antidepressants in pregnancy and puerperium. *Expert Opin Drug Saf*. febrero de 2014;13(2):207-25.
9. Palmsten K, Setoguchi S, Margulis AV, Patrick AR, Hernández-Díaz S. Elevated risk of preeclampsia in pregnant women with depression: depression or antidepressants? *Am J Epidemiol*. 15 de mayo de 2012;175(10):988-97.
10. Palmsten K, Hernández-Díaz S, Huybrechts KF, Williams PL, Michels KB, Achtyes ED, et al. Use of antidepressants near delivery and risk of postpartum hemorrhage: cohort study of low income women in the United States. *BMJ*. 21 de agosto de 2013;347:f4877.
11. Jordan S, Morris JK, Davies GI, Tucker D, Thayer DS, Luteijn JM, et al. Selective Serotonin Reuptake Inhibitor (SSRI) Antidepressants in Pregnancy and Congenital Anomalies: Analysis of Linked Databases in Wales, Norway and Funen, Denmark. *PLoS One*. 2016;11(12):e0165122.

12. Olivier JDA, Akerud H, Kaihola H, Pawluski JL, Skalkidou A, Högberg U, et al. The effects of maternal depression and maternal selective serotonin reuptake inhibitor exposure on offspring. *Front Cell Neurosci.* 2013;7:73. 1.
13. Malm H, Artama M, Gissler M, Ritvanen A. Selective serotonin reuptake inhibitors and risk for major congenital anomalies. *Obstet Gynecol.* julio de 2011;118(1):111-20.
14. Louik C, Lin AE, Werler MM, Hernández-Díaz S, Mitchell AA. First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 28 de junio de 2007;356(26):2675-83.
15. Almeida ND, Basso O, Abrahamowicz M, Gagnon R, Tamblyn R. Risk of Miscarriage in Women Receiving Antidepressants in Early Pregnancy, Correcting for Induced Abortions. *Epidemiology.* julio de 2016;27(4):538-46.
16. Yonkers KA, Gilstad-Hayden K, Forray A, Lipkind HS. Association of Panic Disorder, Generalized Anxiety Disorder, and Benzodiazepine Treatment During Pregnancy With Risk of Adverse Birth Outcomes. *JAMA Psychiatry.* 1 de noviembre de 2017;74(11):1145-52.
17. Bruning AHL, Heller HM, Kieviet N, Bakker PCAM, de Groot CJM, Dolman KM, et al. Antidepressants during pregnancy and postpartum hemorrhage: a systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* junio de 2015;189:38-47.
18. 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.* mayo de 2017;31(5):519-52.
19. Wang XY, Ying XH, Jiang HY. Antidepressant use during pregnancy and the risk for gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* diciembre de 2023;36(1):2162817.
20. Ramsteijn AS, Van de Wijer L, Rando J, van Luijk J, Homberg JR, Olivier JDA. Perinatal selective serotonin reuptake inhibitor exposure and behavioral outcomes: A systematic review and meta-analyses of animal studies. *Neurosci Biobehav Rev.* julio de 2020;114:53-69
21. Bayrampour H, Kapoor A, Bunka M, Ryan D. The Risk of Relapse of Depression During Pregnancy After Discontinuation of Antidepressants: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry.* 9 de junio de 2020;81(4):19r13134
22. Huybrechts KF, Bateman BT, Pawar A, Bessette LG, Mogun H, Levin R, et al. Maternal and fetal outcomes following exposure to duloxetine in pregnancy: cohort study. *BMJ.* 19 de febrero de 2020;368:m237.
23. Richardson JL, Martin F, Dunstan H, Greenall A, Stephens S, Yates LM, et al. Pregnancy outcomes following maternal venlafaxine use: A prospective observational comparative cohort study. *Reprod Toxicol.* marzo de 2019;84:108-13.
24. Uguz F. Is There Any Association Between Use of Antidepressants and Preeclampsia or Gestational Hypertension?: A Systematic Review of Current Studies. *J Clin Psychopharmacol.* febrero de 2017;37(1):72-7.
25. Bellantuono C, Vargas M, Mandarelli G, Nardi B, Martini MG. The safety of serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors (SNRIs) in pregnancy and breastfeeding: a comprehensive review. *Hum Psychopharmacol.* mayo de 2015;30(3):143-51.
26. Kranzler HR, Washio Y, Zindel LR, Wileyto EP, Srinivas S, Hand DJ, et al. Placebo-controlled trial of bupropion for smoking cessation in pregnant women. *Am J Obstet Gynecol MFM.* noviembre de 2021;3(6):100315
27. Chun-Fai-Chan B, Koren G, Favez I, Kalra S, Voyer-Lavigne S, Boshier A, et al. Pregnancy outcome of women exposed to bupropion during pregnancy: a prospective comparative study. *Am J Obstet Gynecol.* marzo de 2005;192(3):932-6.

28. Smit M, Dolman KM, Honig A. Mirtazapine in pregnancy and lactation - A systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol.* enero de 2016;26(1):126-35.
29. Robiyanto R, Schuiling-Veninga CCM, Bos JHJ, Hak E, van Puijenbroek EP. Exposure to psychotropic drugs before and during pregnancy: what has changed over the last two decades? *Arch Womens Ment Health.* febrero de 2023;26(1):39-48.
30. Startpagina—Antipsychotica en niet-SSRI antidepressiva tijdens zwangerscha en lactatie—Richtlijn—Richtlijndatabase. (s. f.). Recuperado 14 de mayo de 2023, de https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/antipsychotica_en_niet-ssri_antidepressiva_tijdens_zwangerschap_en_lactatie/startpagina_-_antipsychotica_en_niet-ssri_antidepressiva_tijdens_zwangerschap_en_lactatie.html
31. Heinonen E, Forsberg L, Nörby U, Wide K, Källén K. Antipsychotic Use During Pregnancy and Risk for Gestational Diabetes: A National Register-Based Cohort Study in Sweden. *CNS Drugs.* mayo de 2022;36(5):529-39.
32. Wang Z, Chan AYL, Coghill D, Ip P, Lau WCY, Simonoff E, et al. Association Between Prenatal Exposure to Antipsychotics and Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder, Autism Spectrum Disorder, Preterm Birth, and Small for Gestational Age. *JAMA Internal Medicine.* 1 de octubre de 2021;181(10):1332-40.
33. Hálfðánarson Ó, Cohen JM, Karlstad Ø, Cesta CE, Bjørk MH, Håberg SE, et al. Antipsychotic use in pregnancy and risk of attention/deficit-hyperactivity disorder and autism spectrum disorder: a Nordic cohort study. *BMJ Ment Health.* 1 de mayo de 2022;25(2):54-62.
34. Anderson KN, Ailes EC, Lind JN, Broussard CS, Bitsko RH, Friedman JM, et al. Atypical antipsychotic use during pregnancy and birth defect risk: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Schizophr Res.* enero de 2020;215:81-8.
35. Reutfors J, Cesta CE, Cohen JM, Bateman BT, Brauer R, Einarsdóttir K, et al. Antipsychotic drug use in pregnancy: A multinational study from ten countries. *Schizophr Res.* junio de 2020;220:106-15.
36. Straub L, Hernández-Díaz S, Bateman BT, Wisner KL, Gray KJ, Pennell PB, et al. Association of Antipsychotic Drug Exposure in Pregnancy With Risk of Neurodevelopmental Disorders: A National Birth Cohort Study. *JAMA Internal Medicine.* 1 de mayo de 2022;182(5):522-33.
37. Newport DJ, Viguera AC, Beach AJ, Ritchie JC, Cohen LS, Stowe ZN. Lithium placental passage and obstetrical outcome: implications for clinical management during late pregnancy. *Am J Psychiatry.* noviembre de 2005;162(11):2162-70.
38. Patorno E, Huybrechts KF, Bateman BT, Cohen JM, Desai RJ, Mogun H, et al. Lithium Use in Pregnancy and the Risk of Cardiac Malformations. *N Engl J Med.* 8 de junio de 2017;376(23):2245-54.
39. Munk-Olsen T, Liu X, Viktorin A, Brown HK, Di Florio A, D'Onofrio BM, et al. Maternal and infant outcomes associated with lithium use in pregnancy: an international collaborative meta-analysis of six cohort studies. *Lancet Psychiatry.* agosto de 2018;5(8):644-52.
40. Hastie R, Tong S, Hiscock R, Lindquist A, Lindström L, Wikström AK, et al. Maternal lithium use and the risk of adverse pregnancy and neonatal outcomes: a Swedish population-based cohort study. *BMC Med.* 2 de diciembre de 2021;19(1):291.
41. Aykan DA, Ergün Y. Cross-sectional evaluation of prescription of valproate and other anti-epileptic drugs to pregnant women. *Acta Neurol Belg.* abril de 2021;121(2):503-8.
42. Sharma AR, Batra G, Saini L, Sharma S, Mishra A, Singla R, et al. Valproic Acid and Propionic Acid Modulated Mechanical Pathways Associated with Autism Spectrum Disorder at Prenatal and Neonatal Exposure. *CNS Neurol Disord Drug Targets.* 2022;21(5):399-408.
43. Li Y, Meador KJ. Epilepsy and Pregnancy. *Continuum (Minneapolis).* 1 de febrero de 2022;28(1):34-54.

44. Reis M, Källén B. Combined use of selective serotonin reuptake inhibitors and sedatives/hypnotics during pregnancy: risk of relatively severe congenital malformations or cardiac defects. A register study. *BMJ Open*. 2013;3(2):e002166.
45. Gentile S. Neurodevelopmental effects of prenatal exposure to psychotropic medications. *Depress Anxiety*. julio de 2010;27(7):675-86.