

THOMSON REUTERS
LA LEY



ACADEMIA DE INTERCAMBIO Y ESTUDIOS JUDICIALES

CIENCIA, TÉCNICA Y PODER JUDICIAL



ASPECTOS NEUROLÓGICOS,
PSIQUIÁTRICOS
Y DE SOMNOLENCIA
INVOLUCRADOS EN CASOS
JUDICIALES





ACADEMIA DE INTERCAMBIO Y ESTUDIOS JUDICIALES

CIENCIA, TÉCNICA Y PODER JUDICIAL



ASPECTOS NEUROLÓGICOS,
PSIQUIÁTRICOS
Y DE SOMNOLENCIA
INVOLUCRADOS EN CASOS
JUDICIALES



GUSTAVO A. BOSSERT

PRESIDENTE DEL COMITÉ ACADÉMICO DE AIEJ

DELIA B. IÑIGO

COORDINADORA

THOMSON REUTERS
LA LEY

Aspectos neurológicos, psiquiátricos y de somnolencia involucrados en casos judiciales / Alejandro Messi... [et al.]; coordinación general de Delia Beatriz Iñigo. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: La Ley, 2015. 272 p.; 18 × 25 cm.

ISBN 978-987-03-2980-0

1. Ciencia Jurídica. I. Messi, Alejandro II. Iñigo, Delia Beatriz, coord.
CDD 347.05

© Delia B. Iñigo, 2015
© de esta edición, La Ley S.A.E. e I., 2015
Tucumán 1471 (C1050AACC) Buenos Aires
Queda hecho el depósito que previene la ley 11.723

Impreso en la Argentina

Todos los derechos reservados
Ninguna parte de esta obra puede ser reproducida o transmitida en cualquier forma o por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopiado, grabación o cualquier otro sistema de archivo y recuperación de información, sin el previo permiso por escrito del Editor y del autor.

Printed in Argentina

All rights reserved
No part of this work may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopying and recording or by any information storage or retrieval system, without permission in writing from the publisher and the author.

Tirada: 1000 ejemplares.

I.S.B.N. 978-987-03-2980-0

SAP 41885918

ARGENTINA

MENSAJE PRELIMINAR

Una vez más constituye un gran honor haber sido convocada por la Academia de Intercambio y Estudios Judiciales (A.I.E.J.) para coordinar una nueva publicación en el área de Ciencia y Técnica con destino a los jueces, quienes de ese modo podrán contar con un instrumento que colabore en su ardua tarea cotidiana.

La razón de abordar las cuestiones neurológicas tuvo origen en que la práctica tribunalicia y el desenvolvimiento de simposios, congresos, jornadas y ateneos, así como conversaciones con peritos, nos llevó a concluir que muchos accidentes —tanto laborales como civiles— pueden tener como trasfondo que sus participantes padecieran patologías previas. También esos conocimientos pueden ser útiles en los casos en que se impute responsabilidad a los médicos.

Con ese objetivo, se convocó a profesionales con especialización en esa área y otras que tienen relación, como la psicológica y psiquiátrica. Incluso, aspectos ginecológicos cuando tienen contacto por conductas de la mujer embarazada o traumas durante el parto.

En esta ocasión hemos contado con el amplio apoyo de los miembros del Colegio Argentino de Neurólogos Clínicos y su Decano, integrantes de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires, así como médicos de destacada trayectoria profesional, muchos de ellos docentes de universidades públicas y privadas.

Al tratarse de una obra colectiva hemos mantenido conversaciones previas con el Dr. Alejandro Ferrero para decidir la convocatoria de los colaboradores y la elección de los temas a desarrollar y cuando estuvieron los trabajos avanzados se efectuaron encuentros tendientes a ajustar algunos puntos. Siempre contamos con la amplia colaboración de todos los profesionales.

No es intención de esta introducción revisar cada uno de los Capítulos, sino dejar sentado que se abordaron temas relacionados con las funciones cognitivas, el sistema nervioso periférico, los traumas de cráneo pasibles de ocasionar graves consecuencias, aspectos esenciales del estado vegetativo, el fin de la vida y las dificultades del sueño que pueden provocar accidentes y hasta enfermedades si no se las enfrenta con el debido rigor.

Resulta interesante conocer que ciertas conductas, por ejemplo, los ronquidos que son repetidamente comentados en reuniones sociales, pueden resultar la exteriorización de una patología —apnea— posible origen de graves accidentes de tránsito. Otro ejemplo impactante es que las condiciones ambientales y la carga horaria del trabajo pueden ocasionar la aparición de graves enfermedades, como el cáncer.

Se procuró un trabajo multidisciplinario y se puso énfasis en que el lenguaje médico se adaptara a las necesidades básicas de los jueces.

También se incorporaron definiciones y bibliografía que podrá ser de utilidad en el supuesto que se necesiten aclaraciones o ampliaciones de las experticias, así como direcciones de correo ante la necesidad de requerir material adicional.

Se advirtió en todas las personas convocadas no sólo la determinación de informar, sino también la clara convicción que sus aportes podían contribuir a mejorar las condiciones de trabajo de los jueces. De modo que sus aportes se constituyan en una herramienta para comprender mejor los dictámenes periciales, así como requerir explicaciones. Incluso no dudaron en facilitar sus datos personales e institucionales para cualquier requerimiento que en el futuro puedan facilitar.

Además, como comprenden que las sentencias no se limitan “a dar a cada uno lo suyo”, sino que también tienen un objetivo educativo en la sociedad, es notorio que pusieron atención en que sus aportes contribuyeran a mejorar la calidad de vida de los justiciables. Lo dicho se advierte pues se puso especial énfasis en que la autoridad administrativa y los particulares deben comprender que detectar, prevenir y cuidar enfermedades neurológicas evitará accidentes y aún situaciones trágicas.

Tal vez, algunas de las propuestas podrían enfrentar el deber del particular de hacer saber el padecimiento de una enfermedad con el derecho a callar y mantener la cuestión en el ámbito privado. Es indudable que el art. 19 de la Constitución Nacional asegura a la población la tranquilidad que sus acciones privadas no pueden ser avasalladas, sin embargo, es preciso concientizar a la población que existe la responsabilidad de poner en conocimiento datos personales cuando la seguridad pública está en juego.

Finalmente, cabe destacar la generosa disposición de los autores para adaptar sus conocimientos a las necesidades de los jueces y el agradecimiento a quienes hicieron posible esta obra, que es deseable cumpla el objetivo de mejorar las condiciones de trabajo, que en definitiva redunda en beneficio para los justiciables y los operadores del derecho.

DRA. DELIA B. IÑIGO

INTRODUCCIÓN

POR ALEJANDRO FERRERO

En mi carácter de Decano del Colegio Argentino de Neurólogos Clínicos agradezco la invitación que nos cursó la Academia de Intercambio y Estudios Judiciales, por medio de la Dra. Delia B. Iñigo, pues consideramos que en el marco de las funciones que nos competen, se trata de una excelente oportunidad para colaborar con la comunidad jurídica.

Luego de varios intercambios de ideas con la coordinadora, los integrantes del Colegio y otros destacados colegas relacionados con la materia, se optó por temas estimados de interés para los miembros del Poder Judicial.

Se procuró seguir la idea fuerza de esta serie de libros, para brindar a los Jueces información clara, de modo que, junto con los dictámenes periciales, permita facilitarles la toma de decisiones cuando las causas tengan implicancias médicas.

La materia es naturalmente muy amplia y en esta oportunidad se eligió un conjunto de aspectos que, en términos generales y entre otros, giran en torno de la relación entre lo legal y:

- La función cognitiva.
- El Parkinson y sus consecuencias.
- La somnolencia y la apnea del sueño como posibles causas de accidentes.
- Los estudios de electromiografía, electroencefalografía y otros.
- Las lesiones de los nervios periféricos y las lumbalgias.
- El diagnóstico de muerte cerebral.
- El coma y los estados vegetativos.
- Traumatismos y síndrome post conmocional.
- Los psicofármacos y su implicancia en el embarazo y lactancia.
- Consecuencias de la asfixia perinatal.

UNAS PALABRAS SOBRE EL COLEGIO ARGENTINO DE NEURÓLOGOS CLÍNICOS (CANC)

En el año 2013 cumplió cincuenta años, fundado en 1963 por iniciativa de un grupo de destacados neurólogos preocupados por disponer de una Institución, que se ocupara de establecer los criterios éticos y técnicos con los cuales deben desarrollar su trabajo.

Luego se incorporaron cursos de formación para los neurólogos, comprensivos de diferentes aspectos de esta área médica.

Alrededor de los años '80 se agregó, por delegación del Ministerio de Salud, la posibilidad de otorgar Certificados de Especialistas en Neurología a través de un examen.

Posteriormente, el Colegio se relacionó con la Asociación Médica Argentina, con la cual colabora activamente, en particular mediante el CRAMA (Comité de Recertificación de la Asociación Médica Argentina).

A lo largo de 2012/2013 se revisó el modo de conservar vigente el espíritu que le dio origen, decidiendo agregar una página web destinada a un contacto más accesible a la comunidad en general. Actualmente tiene su sede en Junín 1120, CABA.

Con tal orientación hemos puesto nuestra energía en esta serie de Capítulos destinados, reiteramos, a facilitar la tarea importantísima de la Justicia argentina.

Se puede encontrar información adicional en www.canc.com.ar. Naturalmente, también se pueden dirigir consultas ampliatorias escribiendo por mail a info@canc.com.ar, las cuales serán derivadas a personas competentes de acuerdo a la índole del tema.

Reitero, en nombre de la Institución y en el mío propio, el enorme agradecimiento a la AIEJ por la iniciativa, en línea con la idea de que el trabajo en equipo siempre llega más lejos y es más constructivo, manteniendo la disposición en enfocar otros temas que resulten valiosos, en opinión de los interesados, para seguir enriqueciendo esta valiosa colección.

DR. ALEJANDRO FERRERO

Decano del Colegio Argentino de Neurólogos Clínicos
(Filial de la Asociación Médica Argentina)

ÍNDICE GENERAL

Mensaje preliminar	VII
Introducción, por Alejandro Ferrero	IX
El motivo de estos capítulos	IX
Unas palabras sobre el Colegio Argentino de Neurólogos Clínicos (CANC)	X

EEG, SU VALOR PREDICTIVO, UTILIDAD, ESPECIFICIDAD Y SENSIBILIDAD EN MEDICINA AERONÁUTICA Y CONDUCCIÓN DE AUTOMOTORES

POR ALEJANDRO MESSI

Epilepsia.....	1
Electroencefalograma (EEG). Estadística mundial y local, sensibilidad y especificidad del estudio	1
Conclusión	3
Referencias bibliográficas	4

ALTERACIÓN DE LA CAPACIDAD DE CONDUCCIÓN DE VEHÍCULOS EN PERSONAS CON ENFERMEDAD DE PARKINSON

POR JUAN PABLO TARTARI

.....	5
Bibliografía.....	6

¿ES UNA DEMENCIA? ¿QUÉ SIGNIFICA ESE DIAGNÓSTICO?

POR HERNÁN D. GABRIELLI Y ALICIA VERDE

Introducción	7
--------------------	---

	Pág.
Definición	9
Criterios generales para el diagnóstico de demencia.....	9
Tipos y características clínicas de las demencias	9
Criterios del DSM IV para el Diagnóstico de Demencia Tipo Alzheimer	10
Características de los pacientes con demencia vascular	10
Características de los pacientes con Demencia Fronto-Tempo- ral.....	11
Características de los pacientes con Demencia de Cuerpos de Lewy	12
Proporción relativa de las demencias en la población general	15
Enfoque diagnóstico de las demencias	15
Bibliografía.....	19
Apéndice - Evaluación Neurocognitiva (EN).....	20
Bibliografía específica del apéndice	26

SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO

POR HERNÁN D. GABRIELLI

Definición	29
Anamnesis y exploración en el delirio y confusión	29
Introducción.....	29
Sintomatología	30
C) Etiología del delirio y confusión.....	33
Comicial.....	33
Infecciosas	33
Metabólicas.....	33
Postoperatoria	34
Traumática.....	34
Tóxico-Medicamentosas.....	35
Vascular.....	35
Diagnóstico diferencial.....	36

	Pág.
Demencia.....	36
Síndrome confusional frente a síntomas psicológicos y conductuales de la demencia (SPCD).....	36
Afasia de Wernicke	37
Amnesia global transitoria	37
Esquizofrenia.....	37
Episodio maníaco.....	37
Trastornos disociativo.....	37
Trastorno de ansiedad o de angustia.....	38
Pronóstico	38
Bibliografía.....	39

**DIAGNÓSTICO DE MUERTE BAJO CRITERIOS
NEUROLÓGICOS**

POR SERGIO E. KOSAC Y MIRTA B. FERNÁNDEZ

A. Introducción.....	41
B. Protocolo vigente	43

COMAS Y ESTADO VEGETATIVO PERMANENTE

POR SERGIO E. KOSAC Y MIRTA B. FERNÁNDEZ

.....	47
-------	----

**LAS APLICACIONES Y LAS LIMITACIONES DE LA
ELECTROMIOGRAFÍA EN EL ESTUDIO DEL
SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO**

POR JULIO PROST

.....	51
Pautas básicas.....	52
Conclusiones del estudio.....	54
Respuestas a preguntas comunes	56
Sugerencias	57

**LUMBALGIAS: CONCEPTOS MÉDICOS RESPECTO
DE LOS RECLAMOS INDEMNIZATORIOS
EN FUEROS CIVIL Y LABORAL**

POR VICTORIA CAMPANUCCI E IGNACIO CASAS PARERA

Definición y estadísticas	59
Clasificación. Fisiopatología y evolución de la lumbalgia	60
Métodos diagnósticos	63
Tratamiento	64
Algoritmo diagnóstico.....	65
Referencias bibliográficas.....	66

**NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS TRAUMÁTICAS
Y DOLOR NEUROPÁTICO**

POR CECILIA JACOBSEN

.....	69
Neuropatías traumáticas.....	70
Grados de lesión nerviosa.....	72
Neuropraxia	73
Axonotmesis	73
Neurotmesis.....	74
Posibles nervios afectados.....	75
Dolor neuropático asociado a neuropatías traumáticas	77
Tratamiento del dolor neuropático.....	78
Bibliografía.....	78

TRAUMATISMO ENCEFALOCRANEANO Y DEMENCIA

POR IGNACIO CASAS PARERA Y GLORIA N. GANCI

.....	81
Antecedentes	82
El trauma encefalocraneano y los cuadros de demencia.....	84
1. Fisiopatología de la injuria cerebral vinculada a la demencia	84
2. Algunas consideraciones sobre los cambios moleculares postraumáticos y enfermedad de Alzheimer.....	84

	Pág.
Consideraciones finales.....	87
Bibliografía.....	87

SÍNDROME POSCONMOCIONAL EN MEDICINA LEGAL

POR IGNACIO CASAS PARERA Y GLORIA N. GANCI

Definición - Conceptos.....	93
Generalidades sobre la conmoción cerebral y el síndrome posconmocional.....	94
Las causas del síndrome posconmocional.....	95
Factores de riesgo.....	96
Antecedentes de investigación sobre la conmoción cerebral y el síndrome posconmocional.....	97
Aporte de las neuroimágenes en el síndrome posconmocional.....	100
Conmoción cerebral y el síndrome posconmocional en el deporte .	101
Algunas consideraciones sobre los síntomas posconmocionales.....	102
Pruebas diagnósticas en la persona con síndrome posconmocional.....	102
Tratamiento del síndrome posconmocional.....	103
Tratamientos y drogas.....	103
Dolores de cabeza.....	103
Los problemas de memoria y pensamiento.....	103
La depresión y la ansiedad.....	103
Prevención.....	104
Certificado Médico y Síndrome Posconmocional.....	104
Bibliografía.....	105

EL STRESS POST-TRAUMÁTICO (TEPT)

POR SILVIA GRACIELA SOLOMONOFF

Posibles causas.....	111
Síntomas generales.....	112
Otras enfermedades pueden acompañar el stress post-traumático .	113
Tratamiento del stress post-traumático.....	113
Clasificación.....	113

	Pág.
Epidemiología.....	115
Etiología	115
Tratamiento	116
Comentarios complementarios	116
Distribución de porcentaje en las concausas.....	117
Reacciones vivenciales anormales neuróticas (neurosis).....	118
Incapacidad Reacción Vivencial Anormal Neurótica R.V.A.N. con manifestación depresiva.....	119
Incapacidad Reacción Vivencial Anormal Neurótica. R.V.A.N. con manifestación fóbica.....	119
Incapacidad reacción vivencial anormal neurótica. R.V.A.N. con manifestación obsesiva compulsiva.....	119
Incapacidad Reacción Vivencial Anormal Neurótica. R.V.A.N. con manifestación psicósomática.....	119
Incapacidad Reacción Vivencial Anormal Neurótica. R.V.A.N. con manifestación histérica	120
Incapacidad Reacción Vivencial Anormal Neurótica. R.V.A.N. con manifestación hipocondríaca	120
Estados paranoides	120
Depresión psicótica.....	120
Neurosis de renta.....	121
Bibliografía.....	121

**SINISTROSIS, SIMULACIÓN Y SÍNDROME
POSCONMOCIONAL**

POR IGNACIO CASAS PARERA Y GLORIA N. GANCI

Sinistrosis	123
Clínica de la sinistrosis.....	124
Fenomenología de la sinistrosis	124
Evolución de la sinistrosis.....	125
Sinistrosis y simulación.....	125
Simulación de enfermedad	126
Clínica	126

	Pág.
Aspectos a considerar al evaluar a un simulador	126
Prueba de las 17 Preguntas.....	126
Traumatismo encefalocraneano leve - Conmoción cerebral	127
Traumatismo encefalocraneano y sinistrosis	128
Importancia médico-legal de la sinistrosis	128
Importancia médico-legal de la simulación	128
Referencias bibliográficas.....	129

**APNEAS DEL SUEÑO: DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.
CONSECUENCIA SOCIALES Y EN LA SALUD**

POR SERGIO GUARDIA

.....	131
Síntomas nocturnos	133
Síntomas diurnos	134
Factores predisponentes y condiciones asociadas.....	134
SAHOS. Somnolencia y accidentes hogareños, laborales y de tránsito	135
Diagnóstico	137
Tratamiento	139
Otros tratamientos.....	142
Tratamientos quirúrgicos	142
Referencias bibliográficas.....	143

**SOMNOLENCIA EXCESIVA Y ACCIDENTES: UN FACTOR
HABITUALMENTE NO TENIDO EN CUENTA**

POR PABLO IGNACIO FERRERO

¿Por qué la inclusión de esta temática?	147
Introducción al tema del sueño.....	148
¿Hay una somnolencia normal y otra anormal?.....	148
Consecuencias de la somnolencia.....	149
Ejemplos inolvidables: ¿En qué se relacionan?	149

	Pág.
Veamos ahora una situación cotidiana, la conducción de vehículos	149
Veamos que “actores” participan de la situación	150
Debe despertarse la conciencia de la población	154
La somnolencia analizada desde la medicina del sueño	154
El conductor somnoliento cambia el juicio y la percepción del riesgo	158
Diferente vulnerabilidad a la falta de sueño según las personas	158
Escala de severidad de la Excesiva Somnolencia	158
Algunas cifras del impacto de la somnolencia en la vida real	159
Conductores de pasajeros de larga distancia	160
Alcohol o poco sueño: CUIDADO, es casi lo mismo	161
Un concepto esencial: los ritmos circadianos	162
El sueño en quienes trabajan de noche o en turnos rotativos	162
La legislación en la experiencia internacional	163
Estar atentos a las señales de cansancio	165
Elegir las conductas correctas	165
Lo que debe hacer quien conduce un vehículo	165
Lo que se recomienda y debe cumplir	166
Lo elemental	166
Consejos al conductor con trastornos del sueño por apneas de sueño	167
Turnos rotativos	168
Consejos para las personas que trabajan en turnos de ese tipo ..	168
Entorno familiar y social	168
Propuesta de evaluación ante el accidente de tránsito y un reclamo legal	168
Factores humanos	169
¿Cuándo debemos atribuir un accidente “exclusivamente” a la somnolencia?	170
¿Cómo sabemos que un conductor tenía problemas de sueño cuando ocurre un accidente?	170

	Pág.
Aportes al análisis del componente de somnolencia en los accidentes, desde un punto de vista legal y de las responsabilidades	170
Preguntas claves a efectuar al conductor para recabar información	172
El supuesto de peatones o ciclistas involucrados en accidentes	173
Referencias y lecturas recomendadas.....	173

**EL TRABAJO NOCTURNO, ROTATIVO O PERMANENTE.
SU IMPACTO EN EL AUMENTO DE ACCIDENTES
LABORALES, ACCIDENTES VEHICULARES
Y PÉRDIDA DE RENDIMIENTO**

POR ALEJANDRO FERRERO

Nota previa importante.....	177
El problema del trabajo nocturno	177
Consecuencias en la salud.....	178
El ritmo circadiano, la luz y la melatonina	178
Cambios y enfermedades que se facilitan.....	180
Consecuencias en cuanto al riesgo de accidentes.....	181
Problemática socio-familiar de los trabajadores	182
Propuestas para reducir estos problemas	182
1. Consejos para los trabajadores.....	183
2. La responsabilidad de los empresarios	185
3. El rol de los sindicatos en el caso del trabajo nocturno.....	187
Conclusión	189
Bibliografía, referencias y lecturas recomendadas	189

**USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO
Y LA LACTANCIA**

POR NICOLÁS REBOK, FEDERICO M. DARAY Y FEDERICO REBOK

Introducción	193
Conceptos generales	196
Antidepresivos	196

	Pág.
§ Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)	196
§ Antidepresivos tricíclicos (ATC).....	198
§ Otros antidepresivos	198
Estabilizadores del ánimo y anticonvulsivantes	199
§ Litio.....	199
§ Ácido valproico.....	201
§ Carbamazepina	201
§ Otros estabilizadores del ánimo y anticonvulsivantes	202
Benzodiazepinas	203
Antipsicóticos	205
§ Antipsicóticos típicos.....	205
§ Antipsicóticos atípicos	206
Referencias bibliográficas.....	207

ASFIXIA PERINATAL Y SUS IMPLICANCIAS

POR PABLO AGUSTÍN APÁS PÉREZ DE NUCCI,
JUSTO ANDRÉS IRUSTA Y MARIO ALDO SEBASTIANI

Introducción	213
Fisiología	214
Definiciones.....	215
Parálisis cerebral por asfixia intraparto	218
Los factores anteparto, el momento de la injuria	221
Consideraciones acerca de la ocurrencia y significado de la asfixia anteparto.....	222
Daño neurológico asfíctico intraparto sin parálisis cerebral	222
Avances y perspectivas	224
Evaluación fetal periparto	225
Auscultación Intermitente.....	227
Monitoreo fetal intraparto	228
Nuevas tecnologías.....	231

	Pág.
Los médicos y los peritos involucrados en una causa por asfixia fetal.....	233
Terminología no recomendada por las sociedades científicas, debido a que son términos imprecisos, inespecíficos y de bajo valor predictivo	234
Referencias bibliográficas.....	235

USO DE PSICOFÁRMACOS DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

POR NICOLÁS REBOK⁽¹⁾, FEDERICO M. DARAY⁽²⁾
Y FEDERICO REBOK⁽³⁾

INTRODUCCIÓN

El tratamiento farmacológico de las enfermedades psiquiátricas durante el embarazo y la lactancia genera una decisión compleja. Ésta implica valorar, por un lado, las posibles complicaciones de las enfermedades psiquiátricas durante el embarazo y la lactancia 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 una serie de consecuencias, como el 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, se encuentran en líquido amniótico y se excretan en leche materna, lo que expone al feto a cierto grado de riesgo (Doering y Stewart, 1978; Hostetter y col., 2000). La evaluación del mismo 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 período, las posibi-

(1) Médico especialista en Neurología y Medicina Legal, Ex-Jefe del Servicio de Neurología, Hospital Gral de Agudos "Ignacio Pirovano".

(2) Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal, Jefe de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA.

(3) Médico especialista en Psiquiatría y Medicina Legal, Médico de planta, Servicio de Guardia, Hospital Neuropsiquiátrico "Dr. Braulio A. Moyano", Jefe de Trabajos Prácticos, III Cátedra de Farmacología, UBA.

lidades son que el fármaco carezca de consecuencias sobre el embrión o que la mujer no se entere que fue fecundada (Mazaira, 2004).

En el primer trimestre del embarazo tiene lugar la organogénesis, aquí 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 ó 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 Benítez, 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.

La *Food and Drug Administration* (FDA) clasifica a los fármacos en cinco categorías según el riesgo fetal asociado a su empleo durante el embarazo (Tabla 1; disponible en: <http://www.fda.gov>). Si bien esta clasificación aún está en vigencia, la misma se encuentra sujeta a discusión ya que no es de gran utilidad clínica y puede llevar a decisiones equivocadas al agrupar, en una misma categoría, drogas con experiencia de uso clínico diferentes. Por esto, se ha planteado la posibilidad de reemplazarla por descripciones narrativas que brinden información más precisa sobre la toxicidad de cada fármaco (American Academy of Pediatrics, 2000).

Ningún psicofármaco ha sido aprobado por la FDA para su uso durante el embarazo; es por ello que 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 asentado en la Historia Clínica (Paton, 2008).

La leche materna es aceptada como la mejor fuente nutricional para el recién nacido. Además, la lactancia favorece el vínculo entre el neonato y su madre. A raíz de esto, se realizan numerosos esfuerzos para promover la lactancia materna. Por otro lado, el posparto, como consecuencia de los numerosos cambios hormonales, es un período de riesgo para la aparición o recaída de enfermedades psiquiátricas. Es por esto que la decisión de continuar o no la lactancia en madres medicadas con psicofármacos surge del balance entre los riesgos y los beneficios y debe tomarse en cada caso particular (Stowe, 2007).

Los sistemas actuales para la clasificación de la seguridad de las drogas durante la lactancia son bastante limitados (Stowe, 2007). Una de las clasificaciones más empleadas es la de Hale que categoriza las drogas como: **L1**, la más segura; **L2**, segura; **L3**, moderadamente segura; **L4**, peligrosa; **L5**, contraindicada (Hale, 2004). Sin embargo, no está claramente definido cuáles son los criterios para cada una de estas categorías. Otra forma de determinar la exposición fetal a los psicofármacos durante la lactancia, es el cociente entre las concentraciones del psicofármaco en leche y plasma materno (cociente L/P). A través del mismo se puede estimar la concentración de droga a la que estaría expuesto diariamente el recién nacido, que en caso de ser menor al 10% de las concentraciones maternas se consideran seguras. Sin embargo, este método ha recibido numerosas críticas porque asume que la farmacocinética en el recién nacido es igual a la del adulto y asumir esto no es correcto (Stowe, 2007).

En este capítulo se resume la información acerca del uso de antidepresivos, estabilizadores del ánimo, anticonvulsivantes, benzodiazepinas y antipsicóticos durante el embarazo y la lactancia; presentando los datos más relevantes acerca de los efectos teratogénicos, las complicaciones obstétricas, la toxicidad perinatal, las secuelas neuroconductuales y la toxicidad durante la lactancia de estos grupos farmacológicos.

Tabla 1. Clasificación de la FDA para los fármacos según el riesgo fetal asociado a su empleo durante el embarazo

Categoría	Interpretación
A	Estudios controlados en embarazadas no han demostrado riesgos para el feto.
B	No existe evidencia de riesgo en humanos. Estudios en animales no han mostrado efectos adversos sobre el feto, pero no hay estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas.
C	El riesgo no puede ser descartado. Estudios en animales han revelado efectos adversos en el feto y no hay estudios adecuados en mujeres. La droga puede ser útil en mujeres embarazadas a pesar de sus riesgos potenciales.
D	Evidencia de riesgo. Estudios de investigación o post-marketing en humanos han mostrado riesgo fetal. Sin embargo, los beneficios potenciales para el uso de la droga pueden ser más importantes que el riesgo potencial.
X	Contraindicado durante el embarazo. Estudios de investigaciones o informes post-marketing en animales o humanos, han mostrado evidencia positiva de anormalidad fetal o un riesgo que claramente es mayor que cualquier tipo de beneficio para el paciente.

CONCEPTOS GENERALES

Previo a la descripción de cada grupo en particular, se pueden enumerar una serie de conceptos generales para el uso de psicofármacos durante el embarazo y la lactancia.

Se recomienda (ACOG, 2008):

1. Hacer una cuidadosa evaluación de los riesgos y los beneficios del tratamiento farmacológico.
2. Comunicar y hacer partícipes de las decisiones a la mujer embarazada y a su pareja.
3. En caso de ser necesario comenzar o continuar un tratamiento con psicofármacos usar las drogas que mejor índice de seguridad tengan.
4. Emplear, en la medida de lo posible, los psicofármacos en monoterapia, ya que utilizar más de un fármaco aumenta la exposición fetal a diferentes teratógenos.
5. Emplear las dosis más bajas con las que se alcanza el efecto terapéutico.
6. Si es necesario realizar o continuar el tratamiento durante la lactancia, se sugiere que la madre sea entrenada en el reconocimiento de los posibles síntomas de toxicidad en el lactante.

ANTIDEPRESIVOS

§ Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)

Existe poca evidencia sobre el uso de ISRS durante el embarazo y gran parte de ésta es sobre la fluoxetina. La mayoría de los estudios hacían hincapié en los efectos de los ISRS durante el último trimestre de embarazo y se pensaba que la exposición a estos fármacos durante el primer trimestre no generaba efectos teratogénicos. Sin embargo, en los últimos años han surgido algunos reportes que contradicen estos datos.

Uno de los reportes proviene de GlaxoSmithKline y aún no ha sido publicado en una revista científica, pero se encuentra disponible en el siguiente sitio de internet: <http://ctr.gsk.co.uk/summary/paroxetine/epip083.pdf> y ha sido comentado por Williams y Wooltorton (2005). Este estudio sugiere que la paroxetina duplica el riesgo de malformaciones cardiovasculares, en especial defectos en la formación del tabique ventricular. Debido a esto la FDA cambió la clasificación de la paroxetina de clase C a clase D (Tabla 2).

Además, la FDA ha advertido que el uso de ISRS en el embarazo se asocia con un incremento en el riesgo de aparición de hipertensión pulmonar persistente en el neonato (FDA, 2011).

Källén y Otterblad Olausson (2007), empleando el *Swedish Medical Birth Register*, han encontrado que el uso de ISRS durante el primer trimestre de embarazo, no se asocia con un aumento global en el riesgo de malformaciones congénitas, exceptuando un aumento en la incidencia de malformaciones cardíacas con paroxetina.

Se han publicado recientemente otros dos estudios caso-control. En el primero de éstos, el *Nacional Birth Defects Prevention Study*, no se encontró asociación entre el uso de ISRS y malformaciones cardíacas. Sin embargo, se detectó que la exposición a los ISRS (en particular paroxetina) provocaba un ligero aumento en la incidencia de anencefalia, craneosinostosis y ónfalocele (Alwan y col., 2007). El segundo, el *Slone Epidemiology Center Birth Defects Study*, no encontró un aumento del riesgo de craneosinostosis, ónfalocele o malformaciones cardiovasculares con paroxetina. Sí se detectó una asociación significativa entre el uso de sertralina y ónfalocele (Louik y col., 2007). Cabe destacar que si bien en ambos estudios se detectó un aumento en la incidencia de malformaciones, el riesgo absoluto es bajo, por lo que no se los considera teratógenos mayores (ACOG, 2008).

La exposición a ISRS en el último trimestre del embarazo se asocia a un aumento de complicaciones neonatales: partos prematuros, bajo peso al nacer y baja puntuación de Apgar (Simon y col., 2002). También se ha descrito la aparición de efectos adversos como inquietud, nerviosismo, taquipnea, llanto débil, hipotonía muscular y aumento del número de admisiones en cuidados intensivos, en neonatos expuestos a ISRS durante el último trimestre del embarazo (Dahl y col., 1997; Nordeng y col., 2001; Stiskal y col., 2001; Costei y col., 2002).

Asimismo, se detectó una asociación entre el uso de ISRS en el último trimestre del embarazo e hipertensión pulmonar persistente en el neonato (Chambers y col., 2006).

En relación con las alteraciones neuroconductuales a largo plazo, un estudio prospectivo demostró que la exposición a fluoxetina durante el embarazo no afectaba el coeficiente intelectual (IQ), el desarrollo del lenguaje y tampoco generaba alteraciones conductuales en niños de edad preescolar (Nulman y col., 1997).

Teniendo en cuenta esta información, se puede concluir que el uso de ISRS durante el embarazo debe ser valorado en el contexto clínico, teniendo en cuenta los riesgos que implica la recaída del cuadro psiquiátrico de base. En caso de emplear un ISRS, se recomienda evitar el uso de paroxetina y, en caso de ser necesario discontinuarlos, se recomienda hacerlo gradualmente para evitar los síntomas de abstinencia (ACOG, 2008).

En relación con la lactancia, todos los ISRS se excretan en bajas concentraciones en leche materna y no se han detectado efectos adversos en

lactantes de madres tratadas con fluoxetina, sertralina y paroxetina (Burt y col., 2001). En base a esto, se sugiere que estos ISRS son compatibles con la lactancia y se recomienda el monitoreo del lactante. Sin embargo, la decisión de continuar o suspender la lactancia depende de cada caso en particular. Los datos con citalopram y escitalopram son escasos por lo que no serían las drogas de elección durante la lactancia (Burt y col., 2001).

§ Antidepresivos tricíclicos (ATC)

Inicialmente, se sugería que el uso de ATC durante el primer trimestre del embarazo se asociaba a malformaciones congénitas de las extremidades (Barson, 1972; Elia y col., 1987). Sin embargo, estos resultados no fueron confirmados en estudios posteriores (Altshuler y col., 1996; McElhatton y col., 1996) y, actualmente, son consideradas droga de bajo potencial teratogénico.

El uso de ATC durante el tercer trimestre del embarazo se ha asociado a la aparición de cuadros de toxicidad fetal o síndromes de abstinencia caracterizados por letargia, hipotonía y efectos anticolinérgicos como constipación, retención urinaria y taquicardia (Eggermont, 1973 y McElhatton y col., 1996). Estos síntomas son transitorios y reversibles.

Algunos autores recomiendan suspender los ATC tres semanas antes de la fecha del parto para evitar estos síntomas; sin embargo, la estrategia es controvertida por que se dejaría a la mujer sin cobertura antidepresiva en un período crítico como lo es el puerperio.

No se han detectado alteraciones neuroconductuales a largo plazo en fetos expuestos a ATC durante el embarazo (Nulman y col., 1997).

Se considera que los ATC, a excepción de la doxepina, son fármacos compatibles con la lactancia. A pesar de esto, la mayor incidencia de efectos sedativos y anticolinérgicos hacen que sean de segunda elección después de los ISRS. Dentro del grupo de los ATC, la doxepina está contraindicada durante la lactancia ya que se asocia con mayor incidencia de sedación y depresión respiratoria (Burt y col., 2001).

§ Otros antidepresivos

Es escasa la información sobre la seguridad en el embarazo y la lactancia de los nuevos antidepresivos (bupropion, duloxetina, mirtazapina, nefazodona, trazodona y venlafaxina). Los datos actuales sugieren que no aumentan el riesgo de malformaciones congénitas o efectos adversos (Kesim y col., 2002; Einarson y col., 2003; Rohde y col., 2003; Yaris y col., 2004, 2005). A pesar de esto y por la escasa información disponible, no están recomendadas.

Tabla 2. Clasificación de los antidepresivos (AD) según el riesgo fetal y el riesgo durante la lactancia

	Categoría de riesgo fetal ¹	Categoría de riesgo durante la lactancia ²
ISRS		
Citalopram	C	L3
Escitalopram	C	L3
Fluoxetina	C	L2
Fluvoxamina	C	L2
Sertralina	C	L2
Paroxetina	D	L2
ATC		
Amitriptilina	C	L2
Clorimipramina	C	L2
Desipramina	C	L2
Doxepina	C	L5
Imipramina	C	L2
Nortriptilina	C	L2
Nuevos AD Antidepresivos		
Bupropion	B	L3
Duloxetina	C	ND
Mirtazapina	C	L3
Nefazodona	C	L4
Trazodona	C	L2
Venlafaxina	C	L3

¹ Categoría de riesgo durante el embarazo de la FDA (Tabla 1).

² Categoría de riesgo durante la lactancia: **L1**, la más segura; **L2**, segura; **L3**, moderadamente segura; **L4**, peligrosa; **L5**, contraindicada (tomado de Hale, TW. *Medications in Mother's Milk*. Amaraillo (TX), Pharmasoft Publishing, 2004).

ND: no disponible.

ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO Y ANTICONVULSIVANTES

§ Litio

La administración de litio durante el primer trimestre del embarazo se asocia a un incremento del riesgo de padecer malformaciones cardíacas congénitas; en especial, la anomalía de Ebstein (Weinstein y Goldfield, 1975). Esta malformación se caracteriza por la presencia de alteraciones de

la válvula tricúspide, dilatación del ventrículo derecho y en ocasiones comunicación interventricular. Actualmente, se cree que el riesgo de padecer esta anomalía ha sido sobredimensionado en el pasado (Cohen y col., 1994) y se estima que el riesgo de presentar esta patología en hijos de madres que recibieron litio en el primer trimestre ronda el 0,1% —riesgo de 1:1000 en niños de madres expuestas al litio contra 1:20000 en la población general— (Mazaira, 2004) (Tabla 3).

La exposición del feto al litio durante el segundo y tercer trimestre del embarazo ha sido asociada al desarrollo de cambios reversibles en la función tiroidea, arritmias cardíacas del neonato, diabetes insípida nefrogénica, hipoglucemia, polihidramnios, parto prematuro, y un *floppy infant syndrome* similar al que se desarrolla frente a las benzodiazepinas (Karls-son y col., 1975; Mizrahi y col., 1979; Wilson y col., 1983; Llewellyn y col., 1998).

Por otro lado, la toxicidad neonatal por litio incluye los siguientes síntomas: flaccidez, letargia y reflejo de succión débil (Woody y col., 1971).

Se recomienda evaluar el riesgo que supone no tratar la enfermedad materna frente al riesgo de la exposición del feto al litio, siendo ideal evitar la administración de este estabilizador del ánimo durante el primer trimestre del embarazo (ACOG, 2008). En el caso de que se establezca o continúe el tratamiento con litio, se deberá monitorear la litemia a lo largo del embarazo y durante el post-parto, al comienzo mensualmente y hacia el final en forma semanal (American Academy of Pediatrics, 2000). Este es un importante factor a tener en cuenta ya que durante el transcurso del embarazo se produce un decremento de las concentraciones plasmáticas de este catión (por un aumento del volumen de distribución) y luego un incremento del mismo tras la reducción del volumen de distribución materno en el post-parto inmediato (Mazaira, 2005). En este último caso, deberá reducirse un 20% a 30% la dosis dos a tres semanas antes del parto, a fin de evitar los fenómenos de toxicidad en el neonato y la madre (Mazaira, 2005).

Se aconseja fraccionar la dosis del litio (3 ó 4 tomas) para evitar picos plasmáticos y realizar una ecografía de alta resolución con ecocardiografía fetal en las semanas 18 a 20 para descartar la presencia de cualquier anomalía cardíaca (American Academy of Pediatrics, 2000).

El litio se excreta copiosamente en leche materna con concentraciones que alcanzan hasta el 50% de los niveles en el plasma materno (Mazaira, 2005). Además, la escasa maduración del sistema de excreción renal de drogas del neonato hace que el riesgo de toxicidad esté aumentado. Se ha descrito la aparición de letargia, hipotonía, hipotermia, cianosis y alteraciones en el electrocardiograma de lactantes cuyas madres estaban en tratamiento con litio (ACOG, 2008). Por todo esto, el litio está contraindicado en durante la lactancia.

§ Ácido valproico

La información acerca de la consecuencia de administrar anticonvulsivantes que poseen efectos estabilizadores del ánimo (ácido valproico, carbamazepina y lamotrigina) proviene de estudios realizados en mujeres con epilepsia.

La administración de ácido valproico durante el embarazo se asoció a una incidencia de malformaciones congénitas del 11% (Mazaira, 2004), con un riesgo del 1% al 3,8% para la producción de anomalías del tubo neural (efecto dosis dependiente) (ACOG, 2008). Entre las malformaciones se destacó la espina bífida, con una incidencia del 1% a 5%.

También se relacionó al ácido valproico con la producción de anomalías craneofaciales, digitales y cardiovasculares (Sodhi y col., 2001) (Tabla 3).

Se ha descrito un «síndrome fetal por valproato», caracterizado por una restricción en el crecimiento fetal, dismorfia facial, alteraciones cardíacas y de miembros y alteraciones cognitivas (ACOG, 2008).

Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo se han reportado casos de hemorragias maternas (vg. hemorragias intrauterinas) por disminución y alteración de la función plaquetaria, además de una merma de los factores K dependientes (Mazaira, 2005).

Dentro de la toxicidad neonatal se han reportado hepatotoxicidad, coagulopatías, hiperbilirrubinemia e hipoglucemia (Kennedy y Koren, 1998).

Se propone utilizar dosis de ácido valproico menores a 1000 mg/día y en tomas fraccionadas (Mazaira, 2005).

La excreción de ácido valproico en leche materna es baja, su coeficiente L/P es de 0,05. No se han reportado efectos adversos graves con el uso de este fármaco durante la lactancia, por lo tanto es considerada una droga compatible con la lactancia. A pesar de esto y dado los potenciales riesgos de trombocitopenia y hepatotoxicidad se recomienda el monitoreo del lactante.

§ Carbamazepina

El empleo de carbamazepina durante el primer trimestre del embarazo se asoció a un incremento en la posibilidad de padecer espina bífida (1% vs. 0,03% de la población general) (Ernst y Goldberg, 2002) (Tabla 3).

Su empleo durante el segundo y el tercer trimestre se asocia a un mayor riesgo de retraso del crecimiento intrauterino y a hemorragias fetales. También se ha descrito un «síndrome fetal por carbamazepina» caracterizado por la presencia de malformaciones craneofaciales —especialmente el paladar hendido— microcefalia e hipoplasia ungueal (Moore y col., 2000).

Las recomendaciones respecto del uso de ácido valproico o carbamazepina durante el embarazo pueden dividirse en:

Precauciones a tener en cuenta durante la etapa inicial del embarazo:

Sería deseable evitar el empleo de ácido valproico o carbamazepina durante el primer trimestre del embarazo (ACOG, 2008). En el caso en que esto no sea posible, se deberá suplementar el tratamiento con la administración de ácido fólico en una dosis de 4 mg/día, desde los tres meses anteriores a la concepción hasta la semana 14 de la misma.

Precauciones a tener en cuenta durante la etapa final del embarazo:

Se deberá administrar un suplemento de vitamina K (10-20 mg/día, vía oral) a la madre durante el último mes del embarazo (ACOG, 2008). Se deberá administrar vitamina K (1 mg, vía intramuscular) al recién nacido en forma inmediata luego del parto.

También, se recomienda realizar una ecografía de alta resolución con ecocardiografía fetal entre las semanas 18 y 20 (ACOG, 2008), y dosaje de alfa-fetoproteína y amniocentesis si fuera necesario detectar una anomalía del cierre del tubo neural (Mazaira, 2005).

El coeficiente L/P de la carbamazepina varía entre 0,36 y 0,39 y muy pocos efectos adversos han sido reportados con el uso de este fármaco durante la lactancia (Mazaira, 2005); por esto es considerada compatible con la misma.

§ Otros estabilizadores del ánimo y anticonvulsivantes

Lamentablemente, existe poca experiencia en la utilización de estos psicofármacos en el embarazo (Tabla 3), y la mayoría de la misma proviene de estudios realizados en animales.

La **lamotrigina** produce, durante su administración en el primer trimestre del embarazo, una tasa de teratogenia del 1,8% (Ernst y Goldberg, 2002); pudiendo incrementar el riesgo de malformaciones faciales de la línea media, especialmente a dosis mayores de 200 mg/día (Holmes y Wyszynski, 2004; Morrow y col., 2006). Se ha visto que este fármaco disminuye los niveles de folatos en ratas, razón por la cual se postula sería conveniente la administración de un suplemento de ácido fólico en mujeres embarazadas (Iqbal y col., 2001).

La **gabapentina** produjo toxicidad en animales: retraso en la osificación, hidronefrosis y pérdidas post-implantes en conejos (Iqbal y col., 2001); aunque es incierto su potencial tóxico en la mujer embarazada.

Por su parte, el **topiramato** se ha asociado, en animales, a la aparición de anomalías craneofaciales y esqueléticas y a una disminución del peso de las crías (Ernst y Goldberg, 2002). Y la FDA ha advertido que los fetos de

pacientes embarazadas que toman topiramato tienen incrementado el riesgo de labio leporino y paladar hendido; la alteración se produciría por la exposición al topiramato durante el primer trimestre del embarazo. Por este motivo, la FDA ha decidido reclasificar al topiramato a la categoría D (FDA, 2011).

No se recomienda continuar con la lactancia en las mujeres tratadas con estos fármacos por la insuficiente información disponible en la actualidad.

Tabla 3. Clasificación de los estabilizadores del ánimo y anticonvulsivantes según el riesgo fetal y el riesgo durante la lactancia

	Categoría de riesgo fetal ¹	Categoría de riesgo durante la lactancia ²
Estabilizadores del ánimo y anticonvulsivantes		
Ácido valproico	D	L2
Carbonato de litio	D	L4
Carbamazepina	D	L2
Lamotrigina	C	L3
Gabapentina	C	ND
Topiramato	D	ND

¹ Categoría de riesgo durante el embarazo de la FDA (Tabla 1).

² Categoría de riesgo durante la lactancia: **L1**, la más segura; **L2**, segura; **L3**, moderadamente segura; **L4**: peligrosa; **L5**, contraindicada (tomado de Hale, TW. *Medications in Mother's Milk*. Amaraillo (TX), Pharmasoft Publishing, 2004).

ND: no disponible.

BENZODIAZEPINAS

Los primeros estudios en los que se evaluó la exposición intrauterina a diazepam sugerían que esta benzodiazepina aumentaba el riesgo de aparición de paladar hendido (Saxén, 1974; Saxén, 1975). Un metanálisis posterior demostró que efectivamente las benzodiazepinas aumentaban el riesgo de paladar hendido, pero que el mismo era sólo del 0,01 % (de 6 por 1000 en no expuestos a 7 por 1000 en expuestos; Altshuler y col., 1996). Posteriormente, se realizaron estudios caso-control con diferentes benzodiazepinas en los que no se detectó un aumento del riesgo de padecer malformaciones congénitas (Eros y col., 2002; Lin y col., 2004) (Tabla 4).

Están bien documentados los efectos de las benzodiazepinas en el segundo y tercer trimestre de embarazo. Éstas pueden ocasionar síndromes de toxicidad neonatal y de abstinencia. Cuando se emplean en momentos cercanos al parto, pueden ocasionar el *floppy infant syndrome* caracterizado por apnea, relajación muscular, dificultad para succionar, letargia e

hipotermia (ACOG, 2008). El síndrome de abstinencia se caracteriza por hipertensión, hiperreflexia, temblor, inquietud, irritabilidad, diarrea, vómitos y sueño alterado (ACOG, 2008) y se ha descrito en niños cuyas madres toman alprazolam (Barry y Clair, 1987), clordiazepóxido (Bitnun, 1969; Stirrat y col., 1974) y diazepam (Mazzi, 1977; Backes y Cordero, 1980). Por todo esto, se debe realizar un seguimiento cuidadoso de los recién nacidos de madres tratadas con benzodiazepinas (ACOG, 2008).

Los efectos a largo plazo de la exposición intrauterina a benzodiazepinas aún no están del todo claros. Se ha propuesto la existencia de un «síndrome de exposición a benzodiazepinas» caracterizado por la presencia de restricción en el crecimiento fetal, dismorfismo y retraso psicomotriz (ACOG, 2008).

Si es necesario emplear benzodiazepinas durante el embarazo, se recomienda hacerlo después de la semana 10 del embarazo (cuando termina de formarse el paladar), usarlos en dosis bajas y por tiempo limitado.

Las benzodiazepinas como el clonazepam y el temazepam exhiben baja relación L/P con niveles indetectables en el plasma del lactante, excepto que el tratamiento con estos agentes comience durante el período antenatal. Si bien la toxicidad y los efectos adversos con estos agentes son poco frecuentes se han descrito algunos casos de lactantes con sedación y pobre alimentación (ACOG, 2008).

Tabla 4. Clasificación de las benzodiazepinas según el riesgo fetal y el riesgo durante la lactancia

	Categoría de riesgo fetal ¹	Categoría de riesgo durante la lactancia ²
Benzodiazepinas		
Alprazolam	D	L3
Clordiazepóxido	D	L3
Clonazepam	D	L3
Diazepam	D	L3
Lorazepam	D	L3
Oxazepam	D	L3
Triazolam	X	L3

¹ Categoría de riesgo durante el embarazo de la FDA (Tabla 1)

² Categoría de riesgo durante la lactancia: **L1**, la más segura; **L2**, segura; **L3**, moderadamente segura; **L4**: peligrosa; **L5**, contraindicada (tomado de Hale, TW. *Medications in Mother's Milk*. Amarillo (TX), Pharmasoft Publishing, 2004).

ND: no disponible.

ANTIPSICÓTICOS

§ Antipsicóticos típicos

Existe una vasta casuística en la utilización de este grupo de psicofármacos durante el embarazo.

Se acepta que los antipsicóticos típicos de baja potencia (sedativos) tienen un mayor riesgo de teratogenia que los de alta potencia (incisivos), en especial durante su empleo entre las semanas 4 y 10 de gestación (Edlund y Craig, 1984). Las fenotiazinas, especialmente la clorpromazina, utilizadas durante el primer trimestre producen un leve incremento de anomalías congénitas (Rumeau-Rouquette y col., 1977). Las fenotiazinas alifáticas (clorpromazina) parecen ser, pues, las responsables de este incremento; mientras que no existiría riesgo tras el empleo de fenotiazinas piperidínicas (tioridazina) o piperazínicas (trifluoperazina).

Por otra parte, conviene recordar que este grupo de antipsicóticos genera condiciones clínicas que pueden complicar la evolución normal de un embarazo, ya que pueden producir: sedación, hipotensión y taquicardia, además de alteraciones gastrointestinales (Mazaira, 2005).

El haloperidol no ha mostrado potencial teratogénico (American Academy of Pediatrics, 2000); pero se han cuestionado los resultados de los estudios, ya que este antipsicótico fue utilizado para el tratamiento de la hiperemesis gravídica, a un promedio de 1,2 mg/día, dosis sustancialmente menor a la habitualmente empleada en el tratamiento de los trastornos psiquiátricos (Van Waes y Van de Velde, 1969).

También, la trifluoperazina ha mostrado ser una droga segura en estudios en los que se la utilizó para el tratamiento de la emesis y los abortos a repetición (Moriarty y Nance, 1963; Rawlings, 1963).

Sin embargo, la utilización de antipsicóticos típicos en el segundo y tercer trimestre puede generar una serie de efectos adversos sobre el recién nacido, entre los cuales se encuentran:

- *síntomas extrapiramidales*: temblor, inquietud, hipertoniá, hiperreflexia, disquinesias (Hill y col., 1966; Collins y Comer, 2003). Se debería disminuir al mínimo la dosis del antipsicótico durante el periparto, a fin de evitar la aparición de este efecto adverso;
- síndrome neuroléptico maligno (James, 1988);
- *síntomas anticolinérgicos*: con el consiguiente riesgo de obstrucción intestinal (Falterman y Richardson, 1980);
- *ictericia neonatal* (American Academy of Pediatrics, 2000)

La sintomatología resuelve sola, pero ésta puede persistir durante meses, especialmente para el caso del síndrome neuroléptico maligno (Hill y col., 1966; Collins y Comer, 2003).

No se encontraron alteraciones neuroconductuales en hijos de madres que habían recibido antipsicóticos típicos durante el embarazo (Kris, 1965; Slone y col., 1977).

Los antipsicóticos típicos son consideradas drogas seguras durante la lactancia; diversos estudios han reportado bajos cocientes L/P, sin evidencia de efectos tóxicos u otras reacciones adversas. Igualmente existe riesgo de sedación y síntomas extrapiramidales, por lo que se recomienda monitorear al lactante.

§ Antipsicóticos atípicos

La experiencia clínica con este grupo de drogas resulta limitada, por lo que no se recomiendan como fármacos de rutina durante el embarazo.

La clozapina, la olanzapina y la risperidona no han sido vinculadas taxativamente a la aparición de ninguna anomalía congénita (Biswas y col., 2001; Goldstein y col., 2000).

Se deberá evaluar la ecuación costo/beneficio en aquellas pacientes que han quedado embarazadas mientras recibían alguna de estas drogas, teniendo en cuenta que el feto ya ha quedado expuesto y que puede resultar preferible mantener esta medicación en vez de cambiarla por un antipsicótico típico (al cual el feto no ha sido expuesto todavía) (ACOG, 2008).

Al ser fármacos de aparición más reciente, la seguridad de los antipsicóticos atípicos en la lactancia aún no es del todo clara. La poca información existente demuestra que la olanzapina alcanza bajas concentraciones en leche materna y que no se evidencian efectos adversos con su uso. Por esto, sería la más segura del grupo.

Tabla 5. Clasificación de los antipsicóticos según el riesgo fetal y el riesgo durante la lactancia.

	Categoría de riesgo fetal ¹	Categoría de riesgo durante la lactancia ²
Antipsicóticos Típicos		
Clorpromacina	C	L3
Haloperidol	C	L2
Pimozida	C	L4
Tioridacina	C	L4
Trifluoperazina	C	ND

	Categoría de riesgo fetal ¹	Categoría de riesgo durante la lactancia ²
Antipsicóticos Atípicos		
Aripiprazol	C	L3
Clozapina	B	L3
Olanzapina	C	L2
Quetiapina	C	L4
Risperidona	C	L3
Ziprasidona	C	L4

¹ Categoría de riesgo durante el embarazo de la FDA (Tabla 1)

² Categoría de riesgo durante la lactancia: **L1**, la más segura; **L2**, segura; **L3**, moderadamente segura; **L4**: peligrosa; **L5**, contraindicada (tomado de Hale, TW. *Medications in Mother's Milk*. Amaraillo (TX), Pharmasoft Publishing, 2004).

ND: no disponible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ACOG 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.

ALTSHULER, L.L., COHEN, L., SZUBA, M.P., BURT, V.K., GITLIN, M., MINTZ, J. Pharmacologic management of psychiatric illness during pregnancy: dilemmas and guidelines. *Am J Psychiatry*. 1996; 153 (5): 592-606.

ALWAN, S., REEFHUIS, J., RASMUSSEN, S.A., OLNEY, R.S., FRIEDMAN, J.M.; National Birth Defects Prevention Study. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in pregnancy and the risk of birth defects. *N Engl J Med*. 2007; 356 (26): 2684-92.

American Academy of Pediatrics. Use of psychoactive medication during pregnancy and possible effects on the fetus and newborn. *Committee on Drugs. Pediatrics*. 2000; 105 (4 Pt 1): 880-7.

ARAMIJO, J.A., BENITEZ, J. Factores fisiológicos que condicionan la respuesta a los fármacos. En: Florez J. *Farmacología humana*. 4ª ed. Barcelona (España): Masson; 2003. p. 115-39.

BACKES, C.R., CORDERO, L., Withdrawal symptoms in the neonate from presumptive intrauterine exposure to diazepam: report of case. *J Am Osteopath Assoc*. 1980; 79 (9): 584-5.

- BARRY, W.S., ST CLAIR, S.M., Exposure to benzodiazepines in utero. *Lancet*. 1987; 1 (8547): 1436-7.
- BARSON, A.J., Malformed infant. *Br Med J*. 1972; 2 (5804): 45.
- BISWAS, P.N., WILTON, L.V., PEARCE, G.L., FREEMANTLE, S., SHAKIR, S.A.W., The pharmacovigilance of olanzapine: results of a post-marketing surveillance study on 8858 patients in England. *J Psychopharmacology*. 2001; 15 (4): 265-271.
- BITNUN, S., Possible effect of chlordiazepoxide on the fetus. *Can Med Assoc J*. 1969; 100 (7): 351.
- BURT, V.K., SURI, R., ALTSHULER, L., STOWE, Z., HENDRICK, V.C., MUNTEAN, E., The use of psychotropic medications during breast-feeding. *Am J Psychiatry*. 2001; 158 (7): 1001-9.
- CHAMBERS, C.D., HERNANDEZ-DIAZ, S., VAN MARTER, L.J., WERLER, M.M., LOUIK, C., JONES, K.L., MITCHELL, A.A., Selective serotonin-reuptake inhibitors and risk of persistent pulmonary hypertension of the newborn. *N Engl J Med*. 2006; 354 (6): 579-87.
- COHEN, L.S., FRIEDMAN, J.M., JEFFERSON, J.W., JOHNSON, E.M., WEINER, M.L., A reevaluation of risk of in utero exposure to lithium. *JAMA*. 1994; 271 (2): 146-50. Review. Erratum in: *JAMA*. 1994; 271 (19): 1485.
- COLLINS, K.O., COMER, J.B., Maternal haloperidol therapy associated with dyskinesia in a newborn. *Am J Health Syst Pharm*. 2003; 60 (21): 2253-5.
- COSTEL, A.M., KOZER, E., HO, T., ITO, S., KOREN, G., Perinatal outcome following third trimester exposure to paroxetine. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002; 156 (11): 1129-32.
- DAHL, M.L., OLHAGER, E., AHLNER, J., Paroxetine withdrawal syndrome in a neonate. *Br J Psychiatry*. 1997; 171: 391-2.
- DOERING, P.L., STEWART, R.B., The extent and character of drug consumption during pregnancy. *JAMA*. 1978; 239 (9): 843-6.
- EDLUND, M.J., CRAIG, T.J., Antipsychotic drug use and birth defects: an epidemiologic reassessment. *Compr Psychiatry*. 1984; 25 (1): 32-7.
- EGGERMONT, E., Withdrawal symptoms in neonates associated with maternal imipramine therapy. *Lancet*. 1973; 2 (7830): 680.
- EINARSON, A., BONARI, L., VOYER-LAVIGNE, S., ADDIS, A., MATSUI, D., JOHNSON, Y., KOREN, G., A multicentre prospective controlled study to determine the safety of trazodone and nefazodone use during pregnancy. *Can J Psychiatry*. 2003; 48 (2): 106-10.

- ELIA, J., KATZ, I.R., SIMPSON, G.M., Teratogenicity of psychotherapeutic medications. *Psychopharmacol Bull.* 1987; 23 (4): 531-86.
- ERNST, C.L., GOLDBERG, J.F., The reproductive safety profile of mood stabilizers, atypical antipsychotics, and broad-spectrum psychotropics. *J Clin Psychiatry.* 2002; 63 Suppl 4: 42-55.
- EROS, E., CZEIZEL, A.E., ROCKENBAUER, M., SORENSEN, H.T., OLSEN, J. A population-based case-control teratologic study of nitrazepam, medazepam, tofisopam, alprazolam and clonazepam treatment during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 101 (2): 147-54.
- FALTERMAN, C.G., RICHARDSON, C.J., Small left colon syndrome associated with maternal ingestion of psychotropic drugs. *J Pediatr.* 1980; 97 (2): 308-10.
- FDA. Risk of oral birth defects in children born to mothers taking topiramate. Disponible en: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm245594.htm> (2011).
- FDA. FDA Drug Safety Communication: Selective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) antidepressant use during pregnancy and reports of a rare heart and lung condition in newborn babies. Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm283375.htm#> (2011).
- GOLDSTEIN, D.J., CORBIN, L.A., FUNG, M.C., Olanzapine-exposed pregnancies and lactation: early experience. *J Clin Psychopharmacol.* 2000; 20 (4): 399-403.
- HALE, T.W., *Medications in Mother's Milk.* Amaraillo (TX), Pharmasoft Publishing, 2004.
- HILL, R.M., DESMOND, M.M., KAY, J.L., Extrapiramidal dysfunction in an infant of a schizophrenic mother. *J Pediatr.* 1966; 69 (4): 589-95.
- HOLMES, L.B., WYSZYNSKI, D.F., North American antiepileptic drug pregnancy registry. *Epilepsia.* 2004; 45 (11): 1465.
- HOSTETTER, A., RITCHIE, J.C., STOWE, Z.N., Amniotic fluid and umbilical cord blood concentrations of antidepressants in three women. *Biol Psychiatry.* 2000; 48 (10): 1032-4.
- IQBAL, M.M., GUNDLAPALLI, S.P., RYAN, W.G., RYALS, T., PASSMAN, T.E., Effects of antimanic mood-stabilizing drugs on fetuses, neonates, and nursing infants. *South Med J.* 2001; 94 (3): 304-22.
- JAMES, M.E., Neuroleptic malignant syndrome in pregnancy. *Psychosomatics.* 1988; 29 (1): 119-22.

- KÄLLÉN, B.A., OTTERBLAD OLAUSSON, P., Maternal use of selective serotonin re-uptake inhibitors in early pregnancy and infant congenital malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2007; 79 (4): 301-8.
- KARLSSON, K., LINDSTEDT, G., LUNDBERG, P.A., SELSTAM, U., Letter: Transplacental lithium poisoning: Reversible inhibition of fetal thyroid. *Lancet.* 1975; 1 (7919): 1295.
- KENNEDY, D., KOREN, G., Valproic acid use in psychiatry: issues in treating women of reproductive age. *J Psychiatry Neurosci.* 1998; 23 (4): 223-8.
- KESIM, M., YARIS, F., KADIOGLU, M., YARIS, E., KALYONCU, N.I., ULKU, C., Mirzapine use in two pregnant women: is it safe? *Teratology.* 2002; 66 (5): 204.
- KRIS, E.B., Children of mothers maintained on pharmacotherapy during pregnancy and postpartum. *Curr Ther Res Clin Exp.* 1965; 7 (12): 785-9.
- LIN, A.E., PELLER, A.J., WESTGATE, M.N., HOUDE, K., FRANZ, A., HOLMES, L.B., Clonazepam use in pregnancy and the risk of malformations. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2004; 70 (8): 534-6.
- LLEWELLYN, A., STOWE, Z.N., STRADER, J.R. Jr., The use of lithium and management of women with bipolar disorder during pregnancy and lactation. *J Clin Psychiatry.* 1998; 59 Suppl 6: 57-64; discussion 65.
- LOUIK, C., LIN, A.E., WERLER, M.M., HERNÁNDEZ-DÍAZ, S., MITCHELL, A.A., First-trimester use of selective serotonin-reuptake inhibitors and the risk of birth defects. *N Engl J Med.* 2007; 356 (26): 2675-83.
- 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.
- MAZAIRA, S., Efectos de los psicofármacos en el feto y el recién nacido. Consecuencias del tratamiento de los trastornos psiquiátricos durante el embarazo y la lactancia. *Vertex.* 2005; 16 (59): 35-42.
- MAZZI, E., Possible neonatal diazepam withdrawal: a case report. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 129 (5): 586-7.
- MCÉLHATTON, P.R., GARBIS, H.M., ELÉFANT, E., VIAL, T., BELLEMIN, B., MASTROIACOVO, P., ARNON, J., RODRÍGUEZ-PINILLA, E., SCHAEFER, C., PEXIEDER, T., MERLOB, P., DAL VERME, S., The outcome of pregnancy in 689 women exposed to therapeutic doses of antidepressants. A collaborative study of the European Network of Teratology Information Services (ENTIS). *Reprod Toxicol.* 1996; 10 (4): 285-94.

- MIZRAHI, E.M., HOBBS, J.F., GOLDSMITH, D.I., Nephrogenic diabetes insipidus in transplacental lithium intoxication. *J Pediatr.* 1979; 94 (3): 493-5.
- MOORE, S.J., TURNPENNY, P., QUINN, A., GLOVER, S., LLOYD, D.J., MONTGOMERY, T., DEAN, J.C., A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet.* 2000; 37 (7): 489-97.
- MORIARTY, A.J., NANCE, N.R., Trifluoperazine and pregnancy [letter]. *Can Med Assoc J.* 1963; 88: 375-6.
- MORROW, J., RUSSELL, A., GUTHRIE, E., PARSONS, L., ROBERTSON, I., WADDELL, R., IRWIN, B., MCGIVERN, R.C., MORRISON, P.J., CRAIG, J., Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006; 77 (2): 193-8.
- NELSON, K., HOLMES, L.B., Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infants. *N Engl J Med.* 1989; 320 (1): 19-23.
- NORDENG, H., LINDEMANN, R., PERMINOV, K.V., REIKVAM, A., Neonatal withdrawal syndrome after in utero exposure to selective serotonin reuptake inhibitors. *Acta Paediatr.* 2001; 90 (3): 288-91.
- NULMAN, I., ROVET, J., STEWART, D.E., WOLPIN, J., GARDNER, H.A., THEIS, J.G., KULIN, N., KOREN, G., Neurodevelopment of children exposed in utero to antidepressant drugs. *N Engl J Med.* 1997; 336 (4): 258-62.
- PATON, C., Prescribing in pregnancy. *Br J Psychiatry.* 2008; 192 (5): 321-2.
- RAWLINGS, W.J., Use of medroxyprogesterone in the treatment of recurrent abortion. *Med J Aust.* 1963; 50 (2): 183-4.
- ROHDE, A., DEMBINSKI, J., DORN, C., Mirtazapine (Remergil) for treatment resistant hyperemesis gravidarum: rescue of a twin pregnancy. *Arch Gynecol Obstet.* 2003; 268 (3): 219-21.
- RUMEAU-ROUQUETTE, C., GOUJARD, J., HUEL, G., Possible teratogenic effect of phenothiazines in human beings. *Teratology.* 1977; 15 (1): 57-64.
- SAXÉN, I., Letter: Cleft palate and maternal diphenhydramine intake. *Lancet.* 1974; 1 (7854): 407-8.
- SAXÉN, I., SAXÉN, L., Letter: Association between maternal intake of diazepam and oral clefts. *Lancet.* 1975; 2 (7933): 498.
- SIMON, G.E., CUNNINGHAM, M.L., DAVIS, R.L., Outcomes of prenatal antidepressant exposure. *Am J Psychiatry.* 2002; 159 (12): 2055-61.
- SLONE, D., SISKIND, V., HEINONEN, O.P., MONSON, R.R., KAUFMAN, D.W., SHAPIRO, S., Antenatal exposure to the phenothiazines in relation to conge-

- nital malformations, perinatal mortality rate, birth weight, and intelligence quotient score. *Am J Obstet Gynecol.* 1977; 128 (5): 486-8.
- SODHI, P., PODDAR, B., PARMAR, V., Fatal cardiac malformation in fetal valproate syndrome. *Indian J Pediatr.* 2001; 68 (10): 989-90.
- STIRRAT, G.M., EDINGTON, P.T., BERRY, D.J., Letter: Transplacental passage of chlordiazepoxide. *Br Med J.* 1974; 2 (5921): 729.
- STISKAL, J.A., KULIN, N., KOREN, G., HO, T., ITO, S., Neonatal paroxetine withdrawal síndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2001; 84 (2): F134-5.
- STOWE, ZN., The use of mood stabilizers during breastfeeding. *J Clin Psychiatry.* 2007; 68 (9): 22-28.
- VAN WAES, A., VAN DE VELDE, E., Safety evaluation of haloperidol in the treatment of hyperemesis gravidarum. *J Clin Pharmacol.* 1969; 9: 224-7.
- WEINSTEIN, M.R., GOLDFIELD, M., Cardiovascular malformations with lithium use during pregnancy. *Am J Psychiatry.* 1975; 132 (5): 529-31.
- WILLIAMS, M., WOOLTORTON, E., Paroxetine (Paxil) and congenital malformations. *CMAJ.* 2005; 173 (11): 1320-1.
- WILSON, N., FORFAR, J.D., GODMAN, M.J., Atrial flutter in the newborn resulting from maternal lithium ingestion. *Arch Dis Child.* 1983; 58 (7): 538-9.
- WOODY, JN, LONDON, WL, WILBANKS, GD Jr., Lithium toxicity in a newborn. *Pediatrics.* 1971; 47 (1): 94-6.
- YARIS, F., KADIOGLU, M., KESIM, M., ULKU, C., YARIS, E., KALYONCU, N.I., UNSAL, M., Newer antidepressants in pregnancy: prospective outcome of a case series. *Reprod Toxicol.* 2004; 19 (2): 235-8.
- YARIS, F., ULKU, C., KESIM, M., KADIOGLU, M., UNSAL, M., DIKICI, M.F., KALYONCU, N.I., YARIS, E., Psychotropic drugs in pregnancy: a case-control study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29 (2): 333-8.